



seit 1558

Friedrich-Schiller-Universität Jena

# Untersuchungen der thermischen Submodalität bei Personen mit chronischen Schmerzen

DISSERTATION  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor philosophiae

vorgelegt dem Rat der  
Fakultät für Sozial- und Verhaltenswissenschaften  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von  
Dipl.-Psych. Marcel Franz  
aus Förthen

Jena, im September 2014

1. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Weiß
2. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Schweinberger
3. Gutachter: Prof. Dr. Holger Gabriel

Prüfungskommission:

- Vorsitzende: Prof. Dr. Georg Ruhrmann
1. Prüfer: Prof. Dr. Thomas Weiß
  2. Prüfer: Prof. Dr. Stefan Schweinberger

Tag der Disputation: 6. Mai 2015



## ZUSAMMENFASSUNG

---

Vor jeder Behandlung steht die Diagnose. Diese stellt im Falle von chronischen Schmerzerkrankungen nicht selten eine große Herausforderung dar. Verschiedene pathophysiologische Mechanismen können bei einer bestimmten chronischen Schmerzerkrankung in unterschiedlichen Kombinationen auftreten. Eine genaue Analyse der sensorischen Beeinträchtigungen und Schmerzsymptome lässt bedingt Rückschlüsse auf die beteiligten Mechanismen zu. Hierfür sind sensitive Diagnostikverfahren von zentraler Bedeutung. Mit der vorliegenden Arbeit wurde das Ziel verfolgt, die Eignung und Anwendungsmöglichkeiten zweier thermischer Stimulationsverfahren, namentlich der Thermoden- und Laser-Stimulation, im Rahmen der mechanismenorientierten Schmerzdiagnostik und Forschung zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Personen mit unterschiedlichen chronischen Schmerzerkrankungen (postherpetischer Neuralgie, chronischer unspezifischer Rückenschmerz) sowie gesunde Kontrollpersonen experimentell untersucht.

Gegenstand der ersten Studie ist ein Vergleich der beiden thermischen Stimulationsmethoden (Thermode vs. Laser) hinsichtlich ihrer diagnostischen Leistung, thermische Funktionsverluste bei Personen mit postherpetischer Neuralgie zu detektieren. Die Studie zeigt, dass das Laser-Stimulationsverfahren eine höhere diagnostische Sensitivität und Spezifität aufweist als das Thermoden-Stimulationsverfahren respektive die daraus abgeleiteten thermischen Parameter der Quantitativen Sensorischen Testung (Detektions-, Unterschieds- und Schmerzschwellen). Die Methode der Laser-Stimulation winziger Hautareale könnte sich als ein nützliches Diagnostikverfahren erweisen, um Schädigungen der dünnen Fasern (A $\delta$ - und C-Fasern) im Rahmen von neuropathischen Schmerzerkrankungen (z.B. PHN, Polyneuropathien) aufzudecken.

Die zweite Studie untersucht, ob Personen mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen eine gesteigerte Schmerzsensitivität gegenüber Laser-Hitzestimulation der Haut aufweisen. Weder subjektive Verhaltensparameter (Hitzeschmerzschwellen) noch quasi-objektive hirnelektrophysiologische Parameter (Laser-evozierte Potentiale) lieferten Hinweise für eine thermische Hyperalgesie. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu bisherigen Studien, die Belege für eine zentrale Hypersensitivität erbrachten. Die Ergebnisse deuten an, dass das Laser-Verfahren aufgrund seiner Stimulationseigenschaften (kleine Stimulationsfläche, phasische Reizung) als alleinige Methode nicht geeignet ist, eine zentrale Hypersensitivität, beruhend auf zeitlicher sowie räumlicher Summation, abzubilden.



Studie drei überprüft im Rahmen einer fMRT-Untersuchung an gesunden Kontrollpersonen, ob Thermoden-Hitzereize mit unterschiedlichen Temperaturanstiegszeiten (2.5 °C/s vs. 7.5 °C/s) geeignet sind, um an der Schmerzmodulation beteiligte Hirnstammstrukturen differentiell aktivieren zu können. Es zeigte sich, dass eine Hitzestimulation mit steilen Temperaturanstiegen (7.5 °C/s) zu größeren Aktivierungen im periaquäduktalen Grau (PAG), der rostralen ventromedialen Medulla (RVM) und dem Nucleus raphe magnus (NRM) führte als Hitzereize mit flachen Temperaturanstiegen (2.5 °C/s). Zudem lösten die beiden Hitzestimulustypen unterschiedliche Schmerzperzepte bzw. -qualitäten aus, welche im Falle der flachen Anstiege mit dem „ersten“ Schmerz (A $\delta$ -Faser vermittelt) und für steile Anstiege mit dem „zweiten“ Schmerz (C-Faser vermittelt) assoziiert sind. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass das verwendete Stimulationsparadigma geeignet sein könnte, um die Funktionsweise des absteigenden Schmerzmodulationssystems zwischen chronischen Schmerzpatienten (z.B. Rückenschmerzpatienten) und gesunden Probanden zu vergleichen.

## ABSTRACT

---

An accurate diagnosis precedes appropriate treatment. In case of chronic painful conditions, diagnosis is often a challenge in itself. Several pathophysiological mechanisms can coexist in a single disease entity, and may present in varying combinations. A precise analysis of sensory impairments and pain symptoms may reveal the underlying mechanisms. Therefore, efficient diagnostic procedures are of particular importance. The present thesis aims to investigate the suitability and potential applications of two methods of thermal stimulation (i.e., thermode and laser stimulation) within the realms of mechanism-based diagnosis of pain and research. For that reason, patients suffering from chronic painful conditions (postherpetic neuralgia, non-specific chronic low back pain) and healthy controls took part in several experimental investigations.

The first study compared both stimulation methods (thermode, laser) with regard to their diagnostic sensitivity and specificity to detect thermal sensory deficits related to small-fiber (A $\delta$ - and C-fiber) deafferentation in patients with postherpetic neuralgia (PHN). Generally, laser stimulation proved more sensitive and specific in detecting thermal sensory deficits than any single thermal parameter of thermode stimulation (detection thresholds, sensory-limen and pain thresholds). Thus, laser stimulation of tiny skin areas might be a useful diagnostic tool for small-fiber dysfunction in neuropathic pain conditions, such as PHN or polyneuropathy.

In the second study, we investigated whether patients suffering from non-specific low back pain are hypersensitive to painful laser stimuli. Neither behavioral parameters (pain thresholds) nor brain electrical potentials (laser-evoked potentials) indicated signs of thermal hyperalgesia in patients with chronic low back pain. This is in striking contrast to previous studies providing evidence for central hypersensitivity to different stimulus types. We argue that laser stimulation may not be appropriate to detect central hypersensitivity, since stimulus characteristics (small stimulus size, phasic stimulation) possibly avoid central processes of spatial and temporal summation.

In the third study, we tested whether brain stem structures involved in the descending pain modulation respond differentially to different slopes of skin heating (SSH; 2.5 °C/s vs. 7.5 °C/s). Therefore, we studied brain activity of healthy subjects by combining functional MRI and a thermal stimulation paradigm (thermode) with different SSH. Stronger activations were observed in the periaqueductal gray (PAG), the rostral ventromedial medulla (RVM), and the nucleus raphe magnus (NRM) in

response to steep SSH (7.5 °C/s) as compared to shallow SSH (2.5 °C/s). Also, different SSH elicited distinct pain percepts, that is, percepts of first pain (related to A $\delta$ -fibers) were reported in response to shallow SSH, while percepts of second pain (related to C-fibers) were associated with steep SSH. In summary, the stimulation paradigm might be suitable to compare the functioning of the descending pain modulatory system between chronic pain patients (e.g. non-specific low back pain) and healthy controls.

## PUBLIKATIONEN

---

Die vorliegende Dissertationsschrift basiert auf folgenden Publikationen:

- 1 Franz, M., Spohn, D., Ritter, A., Rolke, R., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2012). Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia. *Pain*, 153(8), 1687-1694.
- 2 Franz, M., Ritter, A., Puta, C., Nötzel, D., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2014). Laser heat hyperalgesia is not a feature of non-specific chronic low back. *Eur J Pain*. (2014), Epub ahead of print doi: 10.1002/ejp.535.
- 3 Ritter, A., Franz, M., Dietrich, C., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2013). Human brain stem structures respond differentially to noxious heat. *Front Hum Neurosci*, 7, 530. doi: 10.3389/fnhum.2013.00530.



## DANKSAGUNG

---

Mein besonderer Dank gilt Prof. Thomas Weiß für die hervorragende Betreuung der Arbeit, die wertvollen Ratschläge sowie die Freiheiten, welche er mir bei meinen Forschungsaktivitäten gewährte.

Herrn Prof. Wolfgang H. R. Miltner möchte ich für die Bereitstellung der wissenschaftlichen Infrastruktur danken sowie für die wertvollen Anmerkungen zu den Manuskripten und der Dissertationsschrift.

Weiterhin möchte ich mich bei Dorothee Spohn für die Bereitstellung der Daten von Studie I bedanken.

Meinen Kollegen Alexander Ritter, Caroline Dietrich, Dirk Nötzel und Christian Puta danke ich für die gemeinsamen Stunden des wissenschaftlichen Arbeitens sowie die fachlichen Diskussionen.

Schließlich möchte ich mich auch bei all den Studienteilnehmern bedanken, die sich bereitwillig den teils zeitaufwändigen und schmerzhaften Untersuchungen gestellt haben und so zum Gelingen der Manuskripte beitrugen.



## INHALTSVERZEICHNIS

---

TEIL I	THEORETISCHE GRUNDLAGEN	1
1	Einleitung	2
2	Chronische Schmerz Erkrankungen	5
2.1	Akuter und chronischer Schmerz	5
2.2	Postherpetische Neuralgie	8
2.3	Chronischer unspezifischer Rückenschmerz	10
3	Absteigendes Schmerzmodulationssystem	14
4	Thermo-nozizeptives System	17
TEIL II	EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	21
5	Einordnung der Publikationen	22
6	Diskussion und Ausblick	27
ANLAGE		36
A	Publikation I	38
B	Publikation II	55
C	Publikation III	64
	Gesamtliteraturverzeichnis	75
	Eigenanteilserklärung	94



## Teil I

### THEORETISCHE GRUNDLAGEN

## 1 EINLEITUNG

---

Ein großer Anteil der Erwachsenenbevölkerung Deutschlands leidet unter chronischen Schmerzen (Schumacher & Brahler, 1999), d.h. lang anhaltenden (> 6 Monate) oder wiederkehrenden Schmerzformen, wie z.B. anfallartig auftretender Migräne, die zu großen individuellen Beeinträchtigungen sowie zu erheblichen Kosten im Gesundheitssystem führen (Schmidt, Fahland, & Kohlmann, 2011). Die Ursachen für die Entstehung von chronischen Schmerzen sind zahlreich; gleichwohl liegen diese oftmals im Dunkeln. In einigen Fällen lässt sich der chronische Schmerz auf eine primäre Erkrankung bzw. Verletzung in der Vergangenheit zurückführen, die zwischenzeitlich ausgeheilt ist. Ein Beispiel hierfür ist die postherpetische Neuralgie, die im Zuge einer akuten Herpes Zoster Episode, umgangssprachlich auch Gürtelrose genannt, auftreten kann (Dworkin & Portenoy, 1996; Urban & Gebhart, 1999) und mit starken, persistierenden Schmerzen innerhalb des betroffenen Hautareals einhergeht. In anderen Fällen von chronischen Schmerz Erkrankungen, wie etwa bei unspezifischen Rückenschmerzen, ist oftmals keine offensichtliche Ursache oder Pathologie (z.B. Infektion, Entzündung, strukturelle Veränderungen des muskuloskeletalen Systems) erkennbar, welche das Ausmaß der Schmerzbeschwerden erklären könnte (Airaksinen et al., 2006; Wand & O'Connell, 2008).

Interessanterweise zeigen die phänomenologischen Schmerzbeschreibungen von Betroffenen einer Krankheitsentität (z.B. postherpetische Neuralgie), dass diese häufig an unterschiedlichen sensorischen Symptomen und Schmerzformen leiden, beispielsweise an einer verminderten Temperaturempfindung (thermische Hypästhesie), dauerhaftem Brennschmerz oder Schmerz infolge einer Berührung (Allodynie) (Fields, Rowbotham, & Baron, 1998). Diese individuell variablen Symptome werden sowohl durch periphere als auch zentralnervöse Pathomechanismen verursacht, die teils interagieren und unabhängig von der Ätiologie der Grunderkrankung sind (Baron, 2000). Im Falle der postherpetischen Neuralgie gibt es sogar Hinweise, dass in einer Person mehrere schmerzauslösende Mechanismen in unterschiedlichen Kombinationen auftreten können (Fields et al., 1998). Aufgrund dieser Erkenntnisse verfolgt man in den letzten 15 Jahren bei der Klassifikation und Therapie von Schmerz einen mechanismenorientierten Ansatz (Woolf et al., 1998). Ein zentraler Gedanke des Ansatzes ist, dass bestimmte Mechanismen spezifische sensorische Symptome verursachen, wie z.B. Kribbelempfindungen, einschießende Schmerzen oder eine veränderte Schmersensibilität gegenüber mechanischen oder thermischen Reizen (Baron, 2000). Die Grundlage einer erfolgreichen Schmerzbehandlung ist

daher die exakte klinische Untersuchung der sensorischen Symptome bzw. Schmerzformen, die bedingt Rückschlüsse auf die vorherrschenden Mechanismen bei dem jeweiligen Patienten zulassen (ebd.).

Für die Analyse der sensorischen Symptome sind valide Testmethoden unerlässlich. Hierfür stehen in Abhängigkeit von der zu untersuchenden somatosensorischen Modalität (mechanisch oder thermisch) unterschiedliche Instrumente zur Verfügung. Die thermische Submodalität wird in der klinischen Anwendung häufig mithilfe von thermischen Reizen untersucht, die über eine Kontakt-Thermode verabreicht werden (Jürgen Lorenz & Baumgärtner, 2010). Im Gegensatz dazu ermöglichen Laserstimulatoren eine berührungsfreie Hitzestimulation, die selektiv oberflächliche nozizeptive Fasern der Haut aktivieren (ebd.). Beide Stimulationsmethoden unterscheiden sich in einigen Stimulusparametern (Temperaturanstiegsrampen, Stimulusdauer, Größe des Stimulationsareals), wodurch sich unterschiedliche Anwendungsmöglichkeiten im Rahmen der mechanismenorientierten Schmerzforschung und Diagnostik ergeben.

Mit der vorliegenden Arbeit wird das übergeordnete Ziel verfolgt, die Eignung und Anwendungsmöglichkeiten zweier thermischer Stimulationsverfahren (Thermode, Laser) im Rahmen der mechanismenorientierten Schmerzdiagnostik und Forschung zu untersuchen. Hierzu werden drei Studien referiert, welche das Ergebnis von Untersuchungen der thermischen Submodalität bei Personen mit chronischem Schmerz sowie gesunden Kontrollpersonen sind. Im Hinblick auf die mechanismenorientierte Schmerzdiagnostik sollte der Frage nachgegangen werden, inwieweit die beiden in dieser Arbeit angewandten Stimulationsmethoden geeignet sind, um eine Hypo- oder Hyperfunktion (Studie I bzw. Studie II) des nozizeptiven Nervensystems nachzuweisen. *Studie I* wurde an Personen mit postherpetischer Neuralgie durchgeführt, die oftmals eine ausgeprägte thermische Hypästhesie zeigen. Dabei wurde der Frage nachgegangen, welche Stimulationsmethode (Kontakt-Thermode vs. Laser-Stimulation) geeigneter ist, entsprechende thermische Funktionsverluste bei Personen mit postherpetischer Neuralgie zu detektieren bzw. nachzuweisen. Studie II und III sind im Rahmen des BMBF geförderten Projektes „Chronischer Rückenschmerz“ entstanden. Betroffene von chronischen unspezifischen Rückenschmerzen weisen häufig eine generalisierte Schmerzhypersensitivität (Hyperalgesie) gegenüber mechanischen Stimuli auf, die sowohl oberflächliche als auch tiefe Gewebestrukturen betrifft (Giesecke et al., 2004; Puta et al., 2012; Puta et al., 2013). Diese charakteristisch veränderte Schmerzsensibilität könnte durch eine maladaptive Funktionsweise des absteigenden schmerzmodulierenden Systems hervorgerufen werden. In *Studie II* soll geprüft werden, ob Personen mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzpatienten eine thermische Hypersensitivität gegenüber oberflächlicher Laser-Hitzestimulation der Haut zeigen. Gegenstand von *Studie III*

ist eine methodische Vorarbeit zur funktionellen Untersuchung (funktionelle Magnetresonanztomographie, fMRT) von Hirnstammstrukturen, welche Teil des absteigenden schmerzmodulierenden Systems sind. Hierfür wurde ein Paradigma zur präferentiellen Stimulation von spezifischen Schmerzfasern (A $\delta$ - und C-Fasern) getestet, wobei unterschiedliche thermische Reize über eine Kontakt-Thermode auf den Handrücken von gesunden Kontrollpersonen appliziert wurden.

Die nachfolgende, publikationsbasierte Dissertationsschrift untergliedert sich in zwei Abschnitte. Im ersten Teil der Schrift (Kapiteln 2–4) wird ein theoretischer Abriss gegeben, der als Basis dieser Arbeit dient. Eingangs des Kapitels 2 wird zunächst auf die Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Schmerz eingegangen. Anschließend werden die beiden in dieser Arbeit betrachteten chronischen Schmerzkrankheiten, d.h. posttherpetische Neuralgie und chronischer unspezifischer Rückenschmerz, näher beleuchtet. Im *Kapitel 3* wird auf das absteigende Schmerzmodulationssystem eingegangen. Im anschließenden *Kapitel 4* folgen eine kurze theoretische Betrachtung des afferenten thermo-nozizeptiven Nervensystems sowie eine methodische Gegenüberstellung der Thermoden- und Laser-Stimulation. Im zweiten Teil der Arbeit werden die Ergebnisse der drei Studien referiert (Kapitel 5–6). *Kapitel 5* beinhaltet eine theoretische Einordnung der Publikationen sowie eine kurze Darstellung der Hauptbefunde. Im anschließenden *Kapitel 6* werden die Hauptbefunde der Publikationen zusammengeführt und vor dem Hintergrund der forschungsleitenden Fragestellungen gemeinsam diskutiert.

## 2 CHRONISCHE SCHMERZERKRANKUNGEN

---

### 2.1 AKUTER UND CHRONISCHER SCHMERZ

Schmerzen zählen in der Erwachsenenbevölkerung Deutschlands zu den meistgenannten somatischen Beschwerden (Fahrenberg, 1995; Schumacher & Brahler, 1999) sowie zu den häufigsten Gründen für eine Arztkonsultation (Mantyselka et al., 2001). Im Jahr 1994 gehörten Kopf-, Rücken- und Nackenschmerzen zu den drei meistberichteten körperlichen Leiden in der deutschen Bevölkerung (Schumacher & Brahler, 1999). Als klinisch sinnvoll hat sich die Unterteilung in akute und chronische Schmerzen erwiesen, da beide Schmerzarten teils auf unterschiedlichen Mechanismen beruhen, die verschiedenartige therapeutische Maßnahmen erfordern. Für die Schmerzklassifikation wird gemeinhin ein arbiträres Zeitkriterium herangezogen; so werden in der Regel Schmerzen, die länger als 3 oder 6 Monate andauern oder über die erwartete Zeit der Heilung fortbestehen, als chronisch definiert (Flor & Turk, 2011).

*Akuter Schmerz* kann aus evolutionärer Sicht als überlebenswichtig angesehen werden, da er in Folge einer Gewebeschädigung bzw. akuten Erkrankung auftritt und daher eine wichtige Signal- und Warnfunktion für die Integrität des Körpers hat. Obendrein werden durch akute Schmerzen Verhaltensweisen (z.B. Schonhaltung) gebahnt, die den Heilungsprozess unterstützen (Baron, 2000). Die Unfähigkeit akute Schmerzen wahrzunehmen kann verheerende Auswirkungen haben. Dies zeigen die äußerst seltenen Fälle von Menschen mit einer angeborenen, genetisch bedingten Schmerzunempfindlichkeit (Leipold et al., 2013). Betroffene erleiden bereits im frühen Alter zahlreiche Gewebeschäden (z.B. Verbrennungen, Knochenfrakturen) – insbesondere der Gelenke und des Bewegungsapparats – und nicht selten sind Verstümmelungen die Folge. Ursächlich für die angeborene Schmerzunempfindlichkeit sind Veränderungen des Erbguts, so z.B. eine Mutation des Gens SCN11A, welches einen spannungsabhängigen Natriumkanal (Nav<sub>1.9</sub>) kodiert und vornehmlich in Nozizeptoren exprimiert wird (Leipold et al., 2013). Eine Mutation des Gens SNC11A führt zu einer beeinträchtigten Generierung von Aktionspotentialen sowie einer aberranten synaptischen Übertragung von Schmerzsignalen aus der Peripherie in das zentrale Nervensystem, wodurch eine Schmerzunempfindlichkeit resultiert (ebd.).

*Chronische Schmerzen* haben im Vergleich zu akuten Schmerzen ihre Signalfunktion verloren, da sie auch nach Heilung der Gewebeschädigung bzw. nach Ab-

klingen der akuten Erkrankung fortbestehen und infolgedessen zu einer eigenständigen Erkrankung erwachsen ohne klar erkennbare Auslöser (Flor & Turk, 2011). Schmerz ist eine komplexe, multidimensionale Sinneserfahrung, die durch ein breites Spektrum von psychosozialen Faktoren beeinflusst wird; hierzu zählen u.a. Aufmerksamkeitsfokussierung, Emotionen, Überzeugungen, Erwartungen und der soziokulturelle Hintergrund – um nur einige Faktoren zu nennen (vgl. Turk & Okifuji, 2002). Als unbestritten gilt, dass auch psychobiologische Faktoren an der Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzerkrankungen beteiligt sein können (Pfingsten & Hildebrandt, 2011), wie z.B. eine depressive Stimmungslage, eine ungünstige emotionale, kognitive und verhaltensbezogene Krankheitsbewältigung (Coping-Strategien) sowie beständige Stressoren des Alltagslebens (Pfingsten, Korb, & Hasenbring, 2011). Auch stützen verschiedene Studien die Annahme, dass positive wie negative Überzeugungen des Patienten einen Einfluss auf das chronische Schmerzerleben haben könnten; so z.B. Überzeugungen hinsichtlich der Bedeutung des Schmerzes (z.B. Schnittwunde vs. unheilbares Krebsleiden), der Fähigkeit selbige kontrollieren zu können und Überzeugungen bezüglich des Einflusses der Schmerzen auf das eigene Leben (vgl. Turk & Okifuji, 2002). So konnte beispielsweise ein korrelativer Zusammenhang zwischen den Überzeugungen des Patienten mit dessen physischen und psychosozialen Wohlbefinden (Stroud, Thorn, Jensen, & Boothby, 2000) sowie dem Behandlungserfolg (Tota-Faucette, Gil, Williams, Keefe, & Goli, 1993) gezeigt werden (vgl. Turk & Okifuji, 2002). Für eine erfolgreiche Behandlung von chronischen Schmerzen sollte nicht nur die körperlich-organische Basis der Symptome eruiert werden sondern auch psychosozialen Faktoren, welche die Schmerzerfahrung unter Umständen beeinflussen könnten (vgl. Turk & Okifuji, 2002). Zunehmend setzt man daher bei der rehabilitativen Behandlung von chronischen Schmerzen auf multimodale Ansätze, die neben physiotherapeutischen Elementen auch verhaltens- und psychotherapeutischen Interventionen zu einem Gesamtkonzept integrieren (Pfingsten & Hildebrandt, 2011).

Die Zahl derer, die von akuten oder chronischen Schmerzen betroffen sind, ist beträchtlich. In einer repräsentativen deutschen Studie gaben 1.9 % der Befragten an unter akuten Schmerzen (Dauer < 3 Monate) zu leiden (Ohayon & Stingl, 2012). Die in der Literatur berichteten Prävalenzraten für chronische Schmerzen hängen ganz wesentlich von den untersuchten Prävalenzzeiträumen, den angewandten Untersuchungsmethoden sowie den verwendeten Schmerzdefinitionen ab (Schumacher & Brahler, 1999). Entsprechend einer groß angelegten, europäischen Studie variierten die Punktprävalenzraten chronischer Schmerzen (Dauer > 6 Monate) in 15 europäischen Ländern einschließlich Israel zwischen 12 % in Spanien bis 30 % in Norwegen (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen, & Gallacher, 2006).

In der deutschen Bevölkerung sind schätzungsweise 17 % bis 25 % zu einem gegebenen Zeitpunkt von chronischen Schmerzen betroffen (Breivik et al., 2006; Ohayon & Stingsl, 2012). Oftmals sind chronische Schmerzerkrankungen mit psychischen Beeinträchtigungen verbunden wie z.B. dem Gefühl von Hilflosigkeit (Samwel, Evers, Crul, & Kraaijmaat, 2006), Angst (McCracken, Faber, & Janeck, 1998), oder Depression (Bair, Robinson, Katon, & Kroenke, 2003; Tunks, Crook, & Weir, 2008).

Für das Verständnis von chronischem Schmerz und dessen zugrunde liegenden Mechanismen ist es wichtig, zwischen Nozizeption und dem Sinnesindruck Schmerz zu unterscheiden. Unter *Nozizeption* versteht man die Aufnahme, Weiterleitung und Verarbeitung von noxischen Reizen innerhalb eines spezialisierten Teils des Nervensystems, das nozizeptives System genannt wird (Schmader, 2007). Der Begriff *Schmerz* indes bezeichnet eine komplexe, bewusste Sinneswahrnehmung, die das Resultat einer kognitiven und affektiven Bewertung des nozizeptiven Einstroms ist und durch psychologische sowie soziokulturelle Einflüsse geprägt wird (Flor, 2011). Chronische Schmerzen können hinsichtlich ihrer Entstehungsmechanismen in nozizeptive und neuropathische Schmerzen unterteilt werden.

*Nozizeptive Schmerzen* treten im Rahmen von Gewebeschäden und anhaltenden entzündlichen Prozessen auf, die eine Aktivierung von Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) auslösen. Die Nozizeptoraktivität induziert in der Folge funktionelle Veränderungen des nozizeptiven Systems. Hierbei werden periphere und zentrale nozizeptive Neurone sensibilisiert. Ebenso werden die Nozizeptoren durch verschiedene körpereigene Stoffe (inflammatorische Mediatoren wie z.B. Bradykinin, NO und Zytokine) sensibilisiert, die im Zuge von Entzündungen und Gewebeläsionen ausgeschüttet werden (Magerl & Treede, 2011). Die Sensibilisierung der Nozizeptoren ist insbesondere Grundlage für eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit gegenüber thermischen Reizen (ebd.). Zu den nozizeptiven Schmerzen gehören z.B. chronische Entzündungsschmerzen sowie die meisten Komponenten chronischer Rückenschmerzen (ebd.).

*Unter Neuropathische Schmerzen* werden jene Schmerzen subsummiert, die infolge von Läsionen oder pathologische Veränderungen der peripheren und/oder zentralen Strukturen des nozizeptiven Systems entstehen (Freynhagen & Bennett, 2009). Im Zuge dieser Schädigungen kommt es zu tief greifenden biochemischen, physiologischen und neuroanatomischen Veränderungen innerhalb des nozizeptiven Systems. Diese maladaptiven Veränderungen sind oftmals irreversibel und führen zu erheblichen Schmerzen, die schlecht auf pharmakologische und interventionelle Therapien ansprechen. Zum neuropathischen Schmerzkreis zählen z.B. Phantomschmerzen, die postherpetische Neuralgie und einige Formen chronischen Rückenschmerzes (z.B. aufgrund einer Nervenschädigung/-kompression infolge eines

Bandscheibenvorfalls). Kardinalsymptome für Schmerzen neuropathischen Ursprungs sind oftmals brennende Spontanschmerzen sowie gesteigerte Reaktionen auf nicht-schmerzhafte und schmerzhafte Stimuli (Freynhagen & Bennett, 2009). Neben diesen Schmerzsymptomen berichten Betroffene häufig auch sensorische Verluste (z.B. Taubheit) und Missempfindungen (Kribbeln) innerhalb des neuropathischen Schmerzareals (ebd.). Auch bei neuropathischen Schmerzerkrankungen wie etwa der Postherpetischen Neuralgie gibt es empirische Hinweise in Form von korrelativen Zusammenhängen, dass psychosoziale Faktoren zur Entstehung einer Postherpetischen Neuralgie beitragen könnten (Katz et al., 2005).

## 2.2 POSTHERPETISCHE NEURALGIE

Die postherpetische Neuralgie (PHN) stellt die häufigste Komplikation im Anschluss an eine Herpes Zoster Episode dar. Ursächlich für Herpes Zoster ist eine endogene Reaktivierung von Varicella-Zoster-Viren (Zambreau, Wise, Brooks, Iannetti, & Tracey, 2005), wobei die Erstinfektion zumeist im Kindesalter stattfindet und dabei Windpocken verursacht. Nach Abklingen der Primärinfektion verbleiben die Varicella-Zoster-Viren teils über Jahrzehnte ruhend in den Nervenwurzeln der Hirnnerven und den Spinalganglien (Wutzler & Meister, 1997). Die genauen Mechanismen der endogenen Reaktivierung sind bisher unklar, jedoch kommt der reduzierten T-Zellvermittelten Immunreaktion (z.B. altersbedingt) eine zentrale Rolle zu (Dworkin et al., 2007). Reaktivierte Viren initiieren in der Folge entzündliche sowie nekrotische Prozesse innerhalb der Haut (Zoster Ausschlag), des Nervens sowie der betroffenen Ganglien (Oaklander, 2008). Die übermäßige elektrische Spontanaktivität der peripheren Nerven ist die Hauptursache für den schmerzhaften Zoster Ausschlag und verursacht hierdurch ein gesteigertes Antwortverhalten von nozizeptiven Neuronen des dorsalen Horns (ebd.). Gemäß epidemiologischer Daten aus den USA, Kanada und Großbritannien liegt die Lebenszeitprävalenz für Herpes Zoster zwischen 20–30 % (Brisson et al., 2001; Chapman, Cross, & Fleming, 2003), wobei das Risiko mit dem Alter steigt, nahezu 50 % der Betroffenen sind älter als 60 Jahre.

Bei einigen Personen bestehen die Schmerzen auch nach Ausheilen des Herpes Zoster Ausschlags über Monate oder Jahre fort. Diese Form von chronischen neuropathischen Schmerzen wird als PHN bezeichnet. Häufig berichten PHN-Betroffene drei qualitativ differente Schmerzarten (Schmader, 2007): einen konstanten Spontanschmerz, der als brennend, scharf oder dumpf beschrieben wird; einen paroxysmalen, wiederkehrenden Schmerz (stechend); sowie Allodynie, d.h. Schmerzen infolge nichtschmerzhafter Reize (z.B. Hautberührung). Neben diesen Schmerzsymptomen geben PHN-Betroffene oft auch sensorische Verluste (z.B.



thermische Hypästhesie, Taubheit) und Missempfindungen (Kribbeln) innerhalb des Schmerzareals an.

Die Frage, wann der Übergang von akuten Zoster Schmerzen zu PHN stattfindet, wurde in der Literatur teils kontrovers diskutiert und führte zu verschiedenen Definitionen von PHN mit unterschiedlichen Zeitintervallen, wie z.B. Schmerzen, die länger als 1 oder 3 Monate nach Beginn des Zoster Ausschlags fortbestehen (Dworkin & Portenoy, 1996). Als empirisch validiert, und daher für Forschungszwecke geeignet, gilt folgende Definition von PHN: „Schmerzen, die länger als 120 Tage nach Beginn des Zoster Ausschlags andauern“ (Desmond et al., 2002; Dworkin et al., 2007). Auch epidemiologische Studien zur PHN basieren auf teils unterschiedlichen Kriterien hinsichtlich der Dauer und Intensität von PHN-Schmerzen, weshalb Prävalenzraten zwischen 9 % und 34 % variieren (Dworkin & Portenoy, 1996). Zahlreiche Faktoren wurden identifiziert, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PHN einhergehen; hierzu zählen eine erhöhtes Alter (> 60 Jahre), starke Herpes Zoster Schmerzen, der Schweregrad des Zoster Ausschlags sowie sensorische Defizite im betroffenen Dermatom (Dworkin & Portenoy, 1996).

Obschon die PHN im engen Zusammenhang zu Herpes Zoster steht, wird sie als eigenständige Erkrankung mit einer spezifischen Pathologie angesehen. Auf peripherer Ebene des Nervensystems zeigen Hautbiopsiebefunde, dass die Anzahl der intraepidermalen Nervenfaserverendigungen (primär A $\delta$ - und C-Fasern) im PHN betroffenen Areal signifikant verringert ist im Vergleich zum kontralateralen homologen Areal oder einem weit entfernten Areal (Oaklander, 2001; Petersen, Fields, Brennum, Sandroni, & Rowbotham, 2000; Petersen, Rice, Suess, Berro, & Rowbotham, 2002). Zudem gibt es auch Hinweise auf eine verminderte intraepidermale Nervenfaserdichte im nicht betroffenen, kontralateralen Dermatom (Oaklander et al., 1998). Die reduzierte Innervationsdichte der oberen Dermis und Epidermis des betroffenen PHN Areals korreliert positiv mit dem Verlust der thermosensorischen Funktion (Rowbotham et al., 1996). Ferner belegen post mortem Befunde segmentale Atrophien des dorsalen Rückenmarkhorns (Verlust von Myelin, Axonen und Zellen sowie Fibrose) auf Höhe des betroffenen sensorischen Ganglions bei PHN-Betroffenen (Watson, Deck, Morshead, Van der Kooy, & Evans, 1991). Wenngleich degenerierte Axone keine Schmerzsignale generieren können, so scheinen indes diese Prozesse proalgetische Veränderungen in den verbliebenen peripheren Fasern und des ZNS anzustoßen (Oaklander, 2008). Die mit der PHN einhergehenden sensorische Verluste (z.B. der thermischen Submodalität) und qualitativ verschiedenen Schmerzarten entstehen somit als direkte Folge degenerativer sowie plastischer Veränderungen innerhalb des peripheren und zentralen

Nervensystems, welche durch eine Reaktivierung von Varicella-Zoster-Viren initiiert werden (Fields et al., 1998; Oaklander et al., 1998; Watson et al., 1991). Die Befunde der prospektiven Studie von Katz et al. (2005) weisen darauf hin, dass verschiedene psychische Risikofaktoren zur Entstehung einer PHN beitragen könnten; hierzu zählen Rollenfunktionalität (role functioning), Symptome von Persönlichkeitsstörungen und Krankheitsüberzeugungen (siehe auch Dworkin et al., 1992).

Nach Fields et al. (1998) lassen sich die PHN-Betroffenen in drei Subgruppen unterteilen, denen differente Schmerzmechanismen zugrunde liegen und die teils unterschiedliche sensorische Symptome aufweisen: (1) Einige Betroffene zeigen charakteristischerweise nur geringe sensorische Verluste im PHN Areal, dafür jedoch eine Hypersensibilität und Hyperaktivität von kutanen, nozizeptiven C-Fasern (ebd.). Die massive C-Faseraktivität sensitiviert sodann die Hinterhornneurone für noxische und nicht-noxische Reize. (2) Wiederum andere PHN-Betroffene sind von Allodynie und einer starken Deafferenzierung der Schmerzfasern betroffen, die zu einer beeinträchtigten Schmerz- und Temperaturempfindung führt. Die Allodynie entsteht möglicherweise durch neue synaptische Verbindung zwischen noch intakten mechanischen Primärafferenzen (A $\beta$ -Fasern) und zentralen, nozizeptiven Neuronen (Baron & Saguer, 1993; Fields et al., 1998). (3) Die dritte Subgruppe ist durch gravierende Deafferenzierungsprozesse gekennzeichnet, die sowohl mechanische A $\beta$ -Fasern als auch Schmerzfasern des A $\delta$ - und C-Fasertyps betreffen. Neben erheblichen sensorischen Beeinträchtigungen (z.B. Taubheit, fehlende/reduzierte Temperaturempfindung) leiden die Betroffenen unter Spontanschmerzen, die durch eine gesteigerte Spontanaktivität deafferenzierter, zentraler Neurone und/oder durch eine Reorganisation von zentralen Verschaltungen zustande kommen könnte (Fields et al., 1998).

### 2.3 CHRONISCHER UNSPEZIFISCHER RÜCKENSCHMERZ

Rückenschmerzen gelten als eine der größten Herausforderungen für die Gesundheitssysteme westlicher Industrieländer (Maniadakis & Gray, 2000; van Tulder, Koes, & Bouter, 1995). Aktuelle Prävalenzzahlen innerhalb der deutschen Bevölkerung verdeutlichen dies: bis zu 85 % aller Untersuchten erlebte bis zum Untersuchungszeitpunkt (Lebenszeitprävalenz) mindestens eine Rückenschmerzepisode; 76 % waren innerhalb der letzten 12 Monate von Rückenschmerzen betroffen sowie 37 % zum Untersuchungszeitpunkt (Punktprävalenz) (Schmidt et al., 2007). Hierbei sind rund 10 % der erwachsenen Bevölkerung von klinisch bedeutsamen Rückenschmerzen betroffen, d.h. von Schmerzen, die aufgrund ihrer hohen Intensität mit einer starken Beeinträchtigung im Alltag einhergehen (ebd.). Studien zum Krankheitsverlauf von akuten Rückenschmerzen zeigen, dass zwischen 2 % und

34 % der Betroffenen unter wiederkehrenden Schmerzepisoden leiden, die sich in der Folge zu einer chronischen Schmerzerkrankung entwickeln (Coste, Delecoeuillerie, Cohen de Lara, Le Parc, & Paolaggi, 1994; Grotle et al., 2005; Thomas et al., 1999). Die jährlich durch Rückenschmerz verursachten direkten (z.B. Behandlungskosten) und indirekten (z.B. Arbeitsausfall, Berentung) Kosten sind enorm. Für das Jahr 2004 belaufen sich die extrapolierten Gesamtkosten auf schätzungsweise 50 Mrd. € (Pfungsten & Hildebrandt, 2011). Nach Krauth, Grobe, Hoopmann, Schwartz, und Walter (2005) verursachen sie rund 9 % aller Gesundheitsausgaben, wobei das Gros der Kosten durch jene Patienten verursacht wird, deren Rückenschmerzen chronifizieren (Pfungsten & Hildebrandt, 2011).

Ungeachtet der hohen Prävalenzraten liegen die Ursachen für die Entstehung von chronischen Rückenschmerzen bisher im Dunkeln. Wenngleich mittels bildgebender Verfahren (z.B. MRT, Röntgen) oftmals degenerative Veränderungen an der Wirbelsäule sowie dem muskuloskeletalen System festgestellt werden, so erklären diese indes nicht oder nur unzureichend die Rückenschmerzsymptome, da solche Veränderungen ebenso bei Menschen ohne Rückenbeschwerden auftreten können (Pfungsten & Hildebrandt, 2011; Roussel et al., 2013). Bei der Mehrheit der chronischen Rückenschmerzfälle (85 %) lässt sich mit den aktuellen diagnostischen Verfahren keine für die Schmerzsymptomatik relevante bzw. spezifische Ursache (z.B. bandscheibendingte Kompression oder Dehnung der Nervenwurzel) identifizieren (Roussel et al., 2013), weshalb diese als unspezifische Rückenschmerzen klassifiziert werden. Dieser Umstand verdeutlicht, dass weitere Forschungsbemühungen nötig sind, um die der Schmerzchronifizierung zugrunde liegenden Mechanismen zu verstehen. Erschwerend kommt hinzu, dass chronischer Rückenschmerz keine einheitliche Krankheitsentität darstellt, sondern verschiedene Symptomcluster umfasst, die sowohl durch somatische als auch durch psychosoziale Faktoren (z.B. emotionale Stimmung, schmerzbedingtes Schonverhalten) begünstigt und aufrechterhalten werden können (Pfungsten & Hildebrandt, 2011). Ein aktueller, systematischer Review von Ramond et al. (2011) betrachtet die bisherigen empirischen Befunde bezüglich des prognostischen Werts von psychosozialen Faktoren beim Übergang von akuten zu chronischen unspezifischen Rückenschmerzen. Von insgesamt 412 potentiell relevanten, identifizierten Studien erfüllten insgesamt 23 Studien die Einschlusskriterien. In der Zusammenschau der Studienbefunde zeigten sich einige psychosoziale Risikofaktoren, die teils mit schlechten klinischen Endergebnissen (outcomes) verbunden waren: Depression, psychische Belastung, passive Coping-Strategien und schmerzbedingte Angst-Vermeidungs-Überzeugungen.

Nozizeptive und neuropathische Schmerzmechanismen können einzeln oder in Kombination auftreten und zur Chronifizierung von Rückenschmerzen beitragen, wobei 20–35 % der Betroffenen neuropathische Anzeichen zeigen (Fishbain, Cole,

Lewis, & Gao, 2014; Freynhagen & Baron, 2009). Keith M. Smart, O'Connell, und Doody (2008) haben daher ein mechanismenbasiertes Klassifikationssystem für muskuloskeletalen Schmerzen vorgeschlagen. Dieses Klassifikationssystem umfasst drei distinkte Schmerzkategorien, welche die jeweils im Patienten vorherrschenden Schmerzmechanismen bezeichnen: (1) nozizeptiver Schmerz, (2) peripher-neuropathischer Schmerz und (3) zentrale Sensitivierung. Zur Identifizierung der im Patienten dominierenden Mechanismen existieren inzwischen empirisch abgeleitete Cluster aus klinischen Symptomen und Anzeichen (K. M. Smart, Blake, Staines, Thacker, & Doody, 2012a, 2012b, 2012c), deren diskriminative Validität unlängst belegt wurde (K. M. Smart, Blake, Staines, & Doody, 2011).

Nachdem sich die Diagnose und Behandlung von chronischen Rückenschmerzen traditionell auf periphere Mechanismen, wie z.B. strukturelle und funktionelle Veränderungen des muskuloskeletalen Systems sowie Gewebeentzündungen, konzentrierte (Wand et al., 2011), dieser Ansatz aber in vielen Fällen nur einen geringen und temporären Behandlungserfolg zeitigte, wurde der wissenschaftliche Fokus in der letzten Dekade verstärkt auf pathophysiologische Mechanismen des zentralen Nervensystems gerichtet. Zum einen lieferten die Ergebnisse von EEG-Studien (Diers et al., 2007; Flor, Diers, & Birbaumer, 2004) sowie fMRI-Studien (Diers et al., 2007; Giesecke et al., 2004) Hinweise auf eine veränderte zerebrale Verarbeitung nozizeptiver Informationen. Zum anderen deuten zahlreiche Studien auf eine „Hochregulierung“ des nozizeptiven Systems hin. So zeigen chronische Rückenschmerzpatienten oftmals eine gesteigerte Schmerzsensitivität (Hyperalgesie) gegenüber verschiedenen Stimulusmodalitäten, wie etwa Druck (Dworkin & Portenoy, 1996; Giesecke et al., 2004; O'Neill, Manniche, Graven-Nielsen, & Arendt-Nielsen, 2007), elektrischen (Flor et al., 2004), mechanischen (Laursen, Bajaj, Olesen, Delmar, & Arendt-Nielsen, 2005; Puta et al., 2012) oder thermischen Stimuli (Derbyshire et al., 2002; Kleinböhl et al., 1999; Puta et al., 2013). Allerdings existieren auch Studien, die keine Hinweise auf eine Hyperalgesie fanden (z.B. Lautenbacher, Galfe, Karlbauer, Moltner, & Strian, 1990; Meeus, Roussel, Truijen, & Nijs, 2010; Peters, Schmidt, & Van den Hout, 1989). Nach Roussel et al. (2013) könnte die Diskrepanz zwischen den Studienbefunden teils an unterschiedlichen Studienprotokollen (20 vs. 800 Trials), verschiedenen Outcome-Variablen, nicht klar definierten Inklusions- und Exklusions-Kriterien (bzgl. Schmerzmedikation oder anatomischer Befunde, z.B. Patienten mit/ohne Bandscheibenvorfall) liegen.

Die Beobachtung, dass die gesteigerte Schmerzsensitivität häufig nicht auf das primäre Rückenschmerzareal beschränkt ist, sondern auch weiter entfernt liegende Areale (z.B. Handrücken) betrifft, deutet auf zentrale Mechanismen hin. Verschiedene Autoren haben daher vorgeschlagen, dass möglicherweise zentrale Sensitivierungsmechanismen für die generalisierte Schmerzhypersensibilität verantwortlich

sind (O'Neill et al., 2007; Rolke, Magerl, et al., 2006; K. M. Smart et al., 2012a; Woolf, 2011). Die Mehrzahl der Studien, die Hinweise auf zentrale Sensitivierungsmechanismen bei chronischen Rückenschmerzpatienten liefern konnte, basiert auf mechanischen (stumpfe oder nadelstichähnliche Druckstimuli) und elektrischen Stimulationsparadigmen (Roussel et al., 2013) zur Bestimmung der Schmerzschwellen sowie Schmerztoleranz. Weitaus weniger Studien existieren für die thermische Modalität, die allesamt Thermoden zur experimentellen nozizeptiven Stimulation verwandt haben (vgl. Roussel et al., 2013).

Der Begriff *Zentrale Sensitivierung* steht für eine Reihe neuroplastischer Mechanismen (funktionell und strukturell), die auf spinaler oder supraspinaler Ebene (Hirnstamm, subkortikal und kortikal) zu einer Faszilitation von nozizeptiven Signalen führen, vermittelt einer gesteigerten synaptischen Übertragung, niedrigeren Aktivierungsschwellen und/oder vergrößerten Rezeptivfeldern von zentralen, nozizeptiven Neuronen (Latremoliere & Woolf, 2009; K. M. Smart et al., 2012a). Eine umfassende Darstellung der zellulären und molekularen Mechanismen zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer zentralen Sensitivierung liefert Latremoliere und Woolf (2009). Tonischer oder kurzzeitig massiver Impulseinstrom aus peripheren, nozizeptiven Afferenzen (z.B. nach Gewebetrauma) kann zu einer persistierenden zentralen Sensitivierung führen, die auch nach Abklingen des nozizeptiven Einstroms fortbesteht (Staud, 2011) und daher ein Mechanismus für die Chronifizierung von Rückenschmerzen darstellen. Zusätzliche Mechanismen wie ein Verlust von spinalen, inhibitorischen Interneuronen oder Änderungen in der Funktion deszendierender Schmerzkontrollsysteme (siehe Kapitel 3) können ebenfalls zu einer gesteigerten nozizeptiven Signalübertragung führen (K. M. Smart et al., 2012a).

### 3 ABSTEIGENDES SCHMERZMODULATIONSSYSTEM

---

Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt angesprochen, könnte die bei chronischen Rückenschmerzpatienten beobachtete generalisierte Hyperalgesie auf einer gesteigerten Erregbarkeit (Sensitivierung) von zentralnervösen Neuronen beruhen. Tierexperimentelle Befunde, insbesondere an Ratten, konnten zeigen, dass supraspinale Strukturen, vor allem die *Formatio reticularis* des Hirnstamms, einen wesentlichen Beitrag zur Entstehung und Aufrechterhaltung der zentralen Sensitivierung leisten können (Johnson, McElhaney, Pedalino, & Levin, 2007; Weaver, 2009). Hierbei nimmt das absteigende (deszendierende) Schmerzmodulationssystem innerhalb des Hirnstamms eine zentrale Rolle ein, deren Relevanz für die supraspinale Kontrolle der nozizeptiven Signalübertragung in der Literatur gut dokumentiert ist (Basbaum & Fields, 1984; Johnson et al., 2007). Es gibt Hinweise darauf, dass Änderungen in der Funktion deszendierender Schmerzkontrollsysteme einigen chronischen Schmerzerkrankungen zugrunde liegen könnten (Gebhart, 2004; Porreca, Ossipov, & Gebhart, 2002).

Die synaptische Signaltransmission ist auf Ebene des zentralen Nervensystems durch Konvergenz und Divergenz, räumliche und zeitliche Summation sowie prä- und postsynaptische Hemmung gekennzeichnet (Magerl & Treede, 2011). Einlaufende Aktionspotentiale werden somit nicht einfach weitergeleitet sondern dynamisch verarbeitet und durch deszendierende sowie andere Einflüsse moduliert (ebd.). Zahlreiche tierexperimentelle und humane Untersuchungen konnten zeigen, dass die nozizeptive Informationsverarbeitung und folglich auch die subjektive Schmerzwahrnehmung sowohl hemmenden als auch fazilitatorischen Modulationen unterliegt (Bingel & Tracey, 2008; Fields, Bry, Hentall, & Zorman, 1983; Hosobuchi, 1981; Mayer, 1984), die bereits auf der ersten synaptischen Umschaltstation im Hinterhorn des Rückenmarks ansetzen (Magerl & Treede, 2011). Diese Modulationen können sowohl reflektorisch ausgelöst werden als auch durch kontextuelle, emotionale oder kognitive Faktoren, wodurch die Schmerzwahrnehmung entsprechend der situativen Gegebenheiten angepasst werden kann (Bingel & Tracey, 2008). Neben Hirnstammstrukturen – auf die in den folgenden zwei Paragraphen näher eingegangen werden soll – sind auch kortikale (Präfrontalkortex, ACC) sowie subkortikale (Hypothalamus, Amygdala) Strukturen in das absteigende Schmerzmodulationssystem eingebunden. Dass für die kognitive Modulation der Schmerzwahrnehmung insbesondere der Präfrontalkortex sowie der ACC von großer Bedeutung ist, zeigen u.a. Studien zur aufmerksamkeitsbasierten (Bantick et al., 2002) und hypnoseinduzierten (Rainville, Carrier, Hofbauer, Bushnell, & Duncan,

1999) Schmerzmodulation sowie Studien zur Placebo-Analgesie (Petrovic, Kalso, Petersson, & Ingvar, 2002). Weitere Untersuchungen unterstützen die Annahme, dass ein Mechanismus der kognitiven Schmerzmodulation über eine fronto-zinguläres System initiiert und über subkortikalen Strukturen des absteigenden Schmerzmodulationssystem vermittelt werden könnte (Bingel, Lorenz, Schoell, Weiller, & Buchel, 2006; J. Lorenz, Minoshima, & Casey, 2003).

Den ersten Beweis für eine Modulation der spinalen Signaltransmission durch deszendierende Bahnen lieferte Sherrington (1906), indem er im Tierexperiment zeigte, dass der nozizeptive Rückzugsreflex nach Rückenmarksdurchtrennung verstärkt ist. Reynolds zeigte anschließend bei Ratten, dass elektrische Reizung im periaquäduktalen Grau (PAG) zu einer tiefen Analgesie führt, ein Befund, der später auch beim Menschen repliziert wurde (Mayer, 1984). In der Folge hat eine große Anzahl von elektrophysiologischen und pharmakologischen Studien die zentrale Bedeutung zweier Strukturen für die deszendierende Hemmung bestätigt. Hierzu zählen das bereits erwähnte PAG des Mittelhirns sowie die rostrale ventromediale Medulla oblongata (RVM) im unteren Hirnstamm, welche die finale Ausgangsstruktur des deszendierenden Schmerzmodulationssystems darstellt. Das PAG erhält Afferenzen aus zerebralen Strukturen (Hypothalamus, Amygdala, Inselkortex) sowie Projektionen aus nozizeptiven Neuronen des Rückenmarks über den Tractus spino-mesencephalicus (Magerl & Treede, 2011). Ferner besteht eine reziproke Verbindung zur RVM, welche die wichtigste Struktur für die deszendierende Hemmung im unteren Hirnstamm ist (ebd.). Die RVM erhält erregende synaptische Verbindungen aus dem PAG sowie dem Rückenmark (ebd.). Aus der RVM entspringen die meisten zum Rückenmark deszendierenden Axone (ebd.). Darüber hinaus sind auch serotonerge Axone des Nucleus raphe magnus (Teile davon gehören zur RVM) sowie weiter lateral im unteren Hirnstamm lokalisierte noradrenerge Neurone an der deszendierende Hemmung beteiligt (ebd.). Zur Aktivierung der an der absteigenden Hemmung beteiligten Neurone sind noxische Reizstärken erforderlich (ebd.). Die absteigenden Projektionen der hemmenden Neuronen sind weit verzweigt und reichen meist über viele Rückenmarkssegmente, weshalb eine Aktivierung des hemmenden Systems zumeist zu einer Schmerzreduktion der gesamten Körperoberfläche führt (ebd.).

Die RVM übt neben der inhibitorischen Modulation auch einen fasilitatorischen (bahnende) Einfluss auf die nozizeptiven Signaltransmission aus. Fields et al. (1983) beobachteten innerhalb der RVM drei verschiedene Subtypen von Neuronen, die entsprechend ihrer Antwort Eigenschaften auf thermische Reize als „OFF“, „ON“, und „NEUTRAL“ Neurone bezeichnet wurden. OFF-Neurone sind generell tonisch aktiv, werden vor dem Auftreten eines nozizeptiven Reflexes inhibiert und sind an der deszendierenden Hemmung beteiligt (Porreca et al., 2002). ON-

Neurone werden kurz vor einem nozizeptiven Reflex aktiviert und steigern sehr wahrscheinlich die Empfindlichkeit bzw. Entladungsbereitschaft von nozizeptiven Rückenmarksneuronen (deszendierende Bahnung) sowie entsprechenden nozizeptiven Reaktionen. NEUTRAL-Neurone stellen womöglich ein Subtyp von ON- und OFF-Neuronen dar, die durch Stimulation andere Körperareale aktiviert werden (ebd.). ON- und OFF-Neurone beeinflussen sich wechselseitig, so dass eine „Balance“ zwischen diesen Systemen realisiert werden kann, die eine dynamische Anpassung an die jeweiligen situativen Erfordernisse erlaubt (Magerl & Treede, 2011). Eine funktionelle Störung dieser regulatorischen Prozesse könnte die Entstehung und Aufrechterhaltung einer chronischen Schmerzerkrankung begünstigen (Bingel & Tracey, 2008). So zeigen die Ergebnisse von Tierstudien, dass der fazilitatorische Einfluss der RVM ganz wesentlich zur Entstehung und Aufrechterhaltung einer zentralen Sensitivierung und Hyperalgesie beiträgt (Bingel & Tracey, 2008; Gebhart, 2004; Urban & Gebhart, 1999). Auch fMRI Studien beim Menschen weisen auf die Bedeutsamkeit von Hirnstammstrukturen bei zentralen Sensitivierungsprozessen hin (Zambreanu et al., 2005). Eine veränderte endogene Kontrolle des absteigenden Schmerzmodulationssystems (reduzierte Inhibition oder gesteigerte Fazilitation) könnte bei Menschen mit unspezifischen Rückenschmerzen zentrale Sensitivierungsprozesse begünstigen bzw. anstoßen.



## 4 THERMO-NOZIZEPTIVES SYSTEM

---

Die einzelnen Qualitäten der Temperaturwahrnehmung werden im peripheren Nervensystem über verschiedene afferente Fasersysteme vermittelt: spezifische A $\delta$ -Fasern übertragen Kaltsensationen, eine Subgruppe von C-Fasern Wärmesensationen, sowie polymodale A $\delta$ - und C-Fasern Kälte- und Hitzeschmerzempfindungen (Baron & Wasner, 1998; Julius & Basbaum, 2001). A $\delta$ -Fasern sind im Gegensatz zu C-Fasern von einer dünnen Myelinschicht (Markscheide) umgeben, die in regelmäßigen Abständen durch Einschnürungen (Ranvier-Knoten) unterbrochen wird (Kahle, Frotscher, Leonhardt, & Platzer, 2001). Die Erregungsleitung bei myelinisierten Fasern erfolgt aufgrund des hohen Isolierwiderstandes der Myelinscheide sprunghaft, d.h. von einem Ranvier-Knoten zum nächsten, und somit schneller als bei der kontinuierlichen Erregungsleitung von marklosen Fasern. Daher liegt die Leitungsgeschwindigkeit von dünn myelinisierten A $\delta$ -Fasern typischerweise zwischen 15–25 m/s (Bandbreite: ca. 3–70 m/s, (Magerl & Treede, 2011)) und jene für marklose C-Fasern bei ca. 1 m/s; Bandbreite: ca. 0,4–1,8 m/s (Vallbo, Hagbarth, Torebjork, & Wallin, 1979).

Thermische Reize (nicht-noxische und noxische) werden in der menschlichen Haut durch freie Nervenendigungen (thermosensitive Rezeptoren bzw. Nozizeptoren) registriert, die für unterschiedliche Temperaturbereiche sensitiv sind. Innerhalb der A $\delta$ -Fasergruppe gibt es zwei Nozizeptortypen, die auf noxische mechanische, chemische und Hitzereize reagieren. Aufgrund ihres polymodalen Antwortverhaltens werden sie auch A-Mechano-Hitze-Nozizeptoren (kurz: A-MH-Nozizeptoren) genannt. Die A-MH-Nozizeptoren vom Typ I weisen für kurz dauernde Stimuli sehr hohe Aktivierungsschwellen ( $\approx 52^\circ\text{C}$ ) auf (Julius & Basbaum, 2001), für lang anhaltende Stimuli (mehrere Sekunden) liegen die Aktivierungsschwellen im Bereich zwischen  $40\text{--}50^\circ\text{C}$ , wobei die Entladungsrate mit der Zeit ansteigt. Die Typ I A-MH-Nozizeptoren kommen in behaarter und unbehaarter Haut vor. Die A-MH-Nozizeptoren vom Typ II haben eine mittlere Aktivierungsschwelle von ca.  $45^\circ\text{C}$ , adaptieren bei längerer Stimulation und kommen nur in behaarter Haut vor (Julius & Basbaum, 2001). Ferner existieren A $\delta$ -Kälte-Rezeptoren, die besonders auf Temperaturen zwischen  $15\text{--}30^\circ\text{C}$  reagieren und ein Gefühl von Kühle vermitteln. Unterhalb von  $0^\circ\text{C}$  reagieren alle A-Faser-Nozizeptoren auf Kältereize (Simone & Kajander, 1997), wobei auch eine Beteiligung von C-Fasern möglich ist. Innerhalb der C-Fasergruppe existieren polymodale Nozizeptoren, die auf mechanische, chemische und Hitzestimuli reagieren (C-MH-Nozizeptoren). Die Aktivierungsschwellen der C-MH-Nozizeptoren liegen zwischen  $39\text{--}41^\circ\text{C}$  (Meyer, Ringkamp,

Campbell, & Raja, 2006). Sowohl Sensitivierungs- als auch Habituationseffekte konnten beobachtet werden. Die meisten C-Fasern der Haut sind vom C-MH-Typ (Byers & Bonica, 2001). Weiterhin gibt es C-Wärmefasern, die optimal auf langsame Temperaturanstiege und Temperaturen um die 40 °C reagieren, wobei die Entladungsrate oberhalb der Schmerzschwelle ( $\approx 45$  °C) kontinuierlich absinkt. Einen Übersichtsartikel zu den molekularen Grundlagen der unterschiedlichen thermosensitiven Nozizeptoren liefern Julius und Basbaum (2001). A-MH- und C-MH-Fasern übermitteln den „ersten“ bzw. „zweiten“ Schmerz. Der erste, sofort einsetzende Schmerz wird normalerweise als scharf, spitz und/oder stechend wahrgenommen, ist leicht lokalisierbar und hält zeitlich nicht lange an (Magerl & Treede, 2011; Weiss & Miltner, 2006b). Der zweite, verzögert einsetzende Schmerz wird meist als dumpf, brennend und/oder drückend empfunden, ist nur schwer lokalisierbar und überschreitet zeitlich und räumlich die Dauer der Stimulation (ebd.).

In der Literatur sind unterschiedliche Verfahren beschrieben, die eine präferentielle/selektive Stimulation von A $\delta$ - bzw. C-Fasern ermöglichen (z.B. mittels verschiedener Temperaturanstiegszeiten oder über Stimulation winziger Hautareale). Die Methodik der Stimulation winziger Hautareale (0.15–0.5 mm<sup>2</sup>) gestattet eine selektive Stimulation von C-Fasern (Weiss & Miltner, 2006b). Diese Methode beruht auf der Beobachtung, dass C-Faser-Terminale eine 3–5 mal höhere Dichte in der Haut haben als A $\delta$ -Faser-Terminale (Ochoa & Mair, 1969; Weiss & Miltner, 2006b). Durch Verkleinerung des stimulierten Areals steigt die Wahrscheinlichkeit, dass selektiv C-Fasern stimuliert werden (ebd.).

Eine Möglichkeit zur Untersuchung des thermoafferenten und nozizeptiven Systems bietet die quantitative Thermotestung durch Bestimmung der thermischen Schwellen (z.B. Hitze- und Kälteschmerzschwellen), eine Methode, die häufig in der klinischen Anwendung genutzt wird (Fruhstorfer, Lindblom, & Schmidt, 1976; Jürgen Lorenz & Baumgärtner, 2010). Die Thermotestung ist integraler Bestandteil des standardisierten Untersuchungsprotokolls der Quantitativ Sensorischen Testung (QST), welches vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelt wurde (Rolke, Baron, et al., 2006; Rolke, Magerl, et al., 2006). Das QST-Protokoll umfasst etablierte Tests, die nahezu alle Aspekte der Somatosensorik abdecken, wodurch eine umfassende somatosensorische Charakterisierung von Schmerzpatienten möglich ist (siehe Publikation I). Inzwischen existiert eine große alters- und geschlechtsstratifizierte Normdatenbank für die unterschiedlichen Testparameter der QST (Magerl et al., 2010). Bei der quantitativen Thermotestung werden die thermische Reize über eine mit Peltierelementen ausgestatteten Kontakt-Thermode (Metallfläche) auf das entsprechende Untersuchungsareal verabreicht (Jürgen Lorenz & Baumgärtner, 2010). Thermoden, basierend auf dem Peltier-Prinzip, erlauben das Erhitzen und Abkühlen von Gewebe, so dass

Wärme-, Kälte-, Hitzeschmerz- und Kälteschmerzschwellen bestimmbar sind (Arendt-Nielsen & Chen, 2003). Kommerziell erwerbliche Thermoden (z.B. MEDOC TSA 2001-II, Israel) weisen in der Regel verhältnismäßig große Kontakt- bzw. Stimulationsflächen (3 cm x 3 cm, (Rolke, Baron, et al., 2006)) auf. Somit wird bei der Stimulation des Untersuchungsareals eine große Anzahl von thermosensitiven Rezeptoren rekrutiert, was zu erheblichen räumlichen Summationseffekten auf spinaler Ebene führt. Die Größe der Stimulationsfläche beeinflusst die Höhe der thermischen Schwellen (Hitzeschmerzschwelle (Defrin & Urca, 1996), Warm- und Kälteschwelle (Defrin, Petrini, & Arendt-Nielsen, 2009)) sowie die Sensitivität, epidermale Nervenfaserverluste (A $\delta$ - und C-Fasern) nach topischer Applikation von Capsaicin zu detektieren (Khalili, Wendelschafer-Crabb, Kennedy, & Simone, 2001). Die bei der Reizung von thermosensitiven Rezeptoren zu- bzw. abgeführte Wärme wird innerhalb des Gewebe-Thermode-Systems durch Wärmeleitung übertragen. Jedoch lässt sich der Energietransfer nicht leicht kontrollieren, da dieser wesentlich vom Druck abhängt, mit dem die Thermode auf der Haut aufgebracht ist (Plaghki & Mouraux, 2003). Kontakt-Thermoden erlauben keine ausschließliche Stimulation von thermosensitiven und nozizeptiven A $\delta$ - und C-Fasern, da es immer zu einer Koaktivierung von mechanosensitiven A $\beta$ -Fasern, bedingt durch den Thermode-Haut-Kontakt, kommt. Die gängigen Thermostimulatoren (z.B. TSA 2001-II) ermöglichen nur langsame Temperaturanstiegsrampen im Bereich zwischen 1–8 °C/s, was teils zu einer langen Stimulusdauer führt und dies wiederum zeitliche Summationseffekte an spinalen Hinterhornneuronen bewirken kann. Ferner existieren auch Thermoden, die speziell für die Ableitung von Hitze-evozierten Potentialen (CHEPs) entwickelt wurden und wesentlich kürzere Temperaturanstiegsraten ermöglichen (> 70 °C, Granovsky, Matre, Sokolik, Lorenz, und Casey (2005)).

In der experimentellen Schmerzforschung werden seit längerem Laserstimulatoren (wie z.B. CO<sub>2</sub>-Laser, Tm-YAG-Laser) zur Untersuchung des thermoafferenten und nozizeptiven Systems verwandt (Arendt-Nielsen & Chen, 2003). Für die Fragestellungen von Publikation I und II der vorliegenden Arbeit wurde ein Tm-YAG-Laser genutzt (Pulsdauer: 1.4 ms; Wellenlänge ( $\lambda$ ): 1.8  $\mu$ m; Laserstrahl-Ø: 6 mm). Laserhitzestimuli sind aufgrund ihrer spezifischen Charakteristika besonders für die experimentelle Thermostimulation der Haut geeignet. Die vom Laser emittierte Strahlungsenergie wird größtenteils in der dermal-epidermalen Übergangszone (zwischen 20 und 500  $\mu$ m tief) absorbiert, innerhalb dessen die thermosensitiven Nervenfaserverendigungen der Haut lokalisiert sind (Plaghki & Mouraux, 2003). Laserstimuli erlauben im Gegensatz zu Thermodenreizen, welche mechanosensitive A $\beta$ -Fasern koaktivieren, eine selektive Stimulation von thermosensitiven Fasern: A-MH-Fasern (stechend, erster Schmerz) und C-MH-Fasern (brennend, zweiter Schmerz) bei noxischen Stimulationsenergien sowie C-Wärmefasern (Arendt-

Nielsen & Chen, 2003) bei nicht noxischen Stimulationsenergien. Die punktuelle Stimulationsfläche des Laserstrahls fällt im Vergleich zu Kontaktfläche der QST-Thermode wesentlich kleiner aus (Laserstrahldurchmesser von 6 mm  $\approx$  0.28 cm<sup>2</sup> vs. 9 cm<sup>2</sup>), weshalb deutlich weniger Nozizeptoren gereizt werden und somit die räumliche Summation von nozizeptiven Signalen auf spinaler Ebene wesentlich geringer ausfällt. Überdies kann die Stimulationsfläche des Lasers durch Verwendung spezieller Blenden verkleinert werden (siehe Publikation 1), die entweder vor die Optik des Lasers oder direkt auf dem zu stimulierenden Hautareal platziert werden (Weiss & Miltner, 2006b). Die kurze Laserpulsdauer von wenigen Millisekunden verhindert zudem zeitliche Summationsprozesse. Steile Temperaturanstiegsrampen ( $> 1000$  °C/s) erlauben es innerhalb weniger Millisekunden Hauttemperaturen zu erreichen, die Nozizeptoren aktivieren (Plaghki & Mouraux, 2003). Hierdurch resultiert eine synchrone Aktivierung von Nozizeptoren, was die Ableitung von ereigniskorrelierten Hirnpotentialen – sogenannte Laser-evozierte Potentiale (LEP) – nach Laser-Hitzestimulation der Haut ermöglicht (siehe Studie II).

## Teil II

### EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

## 5 EINORDNUNG DER PUBLIKATIONEN

---

### PUBLIKATION I

Personen mit postherpetischer Neuralgie (PHN) weisen häufig eine verminderte Temperaturempfindung innerhalb des betroffenen Schmerzareals (Dermatom) auf (Fields et al., 1998; Maier et al., 2010), die auf einer reduzierten intraepidermalen Nervenfaserdichte (Degeneration von dünn myelinisierten A $\delta$ -Fasern und marklosen C-Fasern) beruht (Oaklander et al., 1998). Die Quantitative Sensorische Testung (QST) hat sich als ein wichtiges diagnostisches Verfahren zur Untersuchung der funktionellen Integrität von dünnen afferenten Nervenfasern bei schmerzhaften Neuropathien, wie z.B. bei PHN, erwiesen (Maier et al., 2010). Die mittels QST erfassten sensorische Defizite sowie schmerzhaften Symptome lassen Rückschlüsse auf die den Beschwerden zugrunde liegenden Mechanismen zu. Für die Diagnostik und Quantifizierung von pathologischen Veränderungen der Hautsensibilität sind sensitive Verfahren unerlässlich. Standardmäßig wird für die quantitative Thermo- testung nach Rolke, Magerl, et al. (2006) eine Thermode mit einer relativ großen Stimulationsfläche (900 mm<sup>2</sup>) verwandt.

Ausgangspunkt der ersten Untersuchung war die Annahme, dass eine große Thermode weniger sensitiv ist, schwach ausgeprägte oder im Frühstadium befindliche Neuropathien zu detektieren, da die Stimulation eines großen Areals möglicherweise eine ausreichende Anzahl intakter Nervenfasern aktiviert (räumliche Summation) und mit unauffälligen Thermosensationen (Schwellen) einhergeht (Khalili et al., 2001). In der ersten Studie wird daher der Frage nachgegangen, ob die Methode der Laser-Stimulation winziger Hautareale (0.096 mm<sup>2</sup>) geeigneter ist als das Verfahren der Thermoden-Stimulation großer Hautareale (900 mm<sup>2</sup>), thermische Funktionsverluste bei Personen mit PHN zu detektieren. Zur Beantwortung der Frage wurden 16 Personen mit PHN sowie 16 alters- und geschlechtsparallelisierte Kontrollpersonen untersucht. Bei der Laser-Stimulation des PHN-betroffenen Areals zeigten 12 der 16 Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen bedeutsame Beeinträchtigungen der Wärmempfindung. Auf der kontralateralen Seite wiesen 11 von 16 Patienten thermosensitive Defizite auf. Die quantitative Thermo- testung mittels Kontakt-Thermode detektierte bei 6 der 16 Patienten thermische Funktionsverluste im PHN-betroffenen Areal und bei 4 von 16 Patienten im kontralateralen Areal. Die Datenanalyse mittels „Receiver-Operating-Characteristics“-Kurven zeigte, dass die Laser-Stimulation winziger Hautareale sensitiver und spezifischer thermische Funktionsverluste bei Personen mit PHN nachweist als die Kontakt-

Thermoden-Stimulation großer Hautareale. Das Laser-Stimulationsverfahren könnte sich deshalb als ein nützliches Diagnostikinstrument erweisen, um frühzeitig Schädigungen bzw. Deafferenzierungsprozesse von dünnen Nervenfasern im Zuge von neuropathischen Schmerzerkrankungen, wie z.B. bei PHN, zu entdecken.

## PUBLIKATION II

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Personen mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen gesteigerte Schmerzempfindungen (Hyperalgesie) gegenüber verschiedenen Stimulustypen (z.B. Druckreize (Giesecke et al., 2004; O'Neill et al., 2007), elektrische (Flor et al., 2004) und mechanische Stimuli (Laursen et al., 2005; Puta et al., 2012) sowie Thermodenreize (Derbyshire et al., 2002; Kleinböhl et al., 1999)) aufweisen. Da diese Hyperalgesieformen nicht auf das betroffene Rückenareal begrenzt waren, sondern auch in entfernt liegenden Arealen (z.B. Hand) beobachtet werden konnten, sprechen diese Befunde für zentrale Sensitivierungsmechanismen, die auf unterschiedlichen Ebenen des zentralen Nervensystems (z.B. Rückenmark, Hirnstamm, subkortikale oder kortikale Strukturen) auftreten können. Es ist bekannt, dass chronische Schmerzen mit weitreichenden neuroplastischen Veränderungen auf peripherer und zentraler Ebene einhergehen (siehe Übersichtsartikel vonCoderre, Katz, Vaccarino, & Melzack, 1993). Diese maladaptiven Prozesse können zu einer generalisierten Hyperalgesie bzw. Hochregulierung des gesamten nozizeptiven Systems führen, die auch nach Wegfall des peripheren nozizeptiven Einstroms (z.B. nach Heilung einer subakuten muskuloskeletalen Verletzung) aufrechterhalten bleibt. Ferner deuten elektrophysiologische Befunde (Flor et al., 2004) sowie fMRI-Studien (Diers et al., 2007; Giesecke et al., 2004) auf eine veränderte kortikale Verarbeitung von nozizeptiven Reizen bei chronischen Rückenschmerzpatienten hin. Bisher existieren keine Studien, welche die Verarbeitung von noxischen Laser-Hitzereizen bei Personen mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen untersucht haben.

In Studie II wurde deshalb der Frage nachgegangen, ob Personen mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen eine thermische Hyperalgesie gegenüber phasischen Laser-Hitzereizen aufweisen. Hierzu wurden subjektive (Laser-Hitzeschmerzschwellen) und quasi-objektive (Laser-evozierte Hirnpotentiale, LEP) Parameter von 16 chronischen Rückenschmerzpatienten sowie 16 alters- und geschlechtsparallelierten Kontrollpersonen im Rücken- und Bauchareal erhoben. Entgegen bisheriger Befunde zeigten Personen mit chronischen Rückenschmerzen nach Laser-Hitzestimulation des Rücken- und Bauchareals weder Anzeichen einer gesteigerten Schmerzsensitivität noch Hinweise auf eine veränderte zentrale Verarbeitung. Die Befunde von Studie II stehen u.a. im Widerspruch zu den Resultaten

einer QST-Studie aus unserer Arbeitsgruppe (Putz-Anderson et al., 2013), in der wir mittels Thermo-Stimulation Hinweise auf eine Hitzehyperalgesie bei Personen mit chronischen Rückenschmerzen fanden. Wir vermuten, dass zentrale Prozesse räumlicher und zeitlicher Summation aufgrund der Laser-Stimulation (kleines Stimulationsareal, phasisch) in Studie II eine geringere Rolle spielten als in den vorgenannten Untersuchungen, die etwa hohe Stimulationsfrequenzen nutzten (Flor et al., 2004) oder mittels Thermo deutlich größere Areale (Putz-Anderson et al., 2013) sowie tonisch (Kleinböhl et al., 1999) stimulierten. Insgesamt weisen die Ergebnisse von Studie II auf bedeutsame methodische Unterschiede zwischen den verwendeten Stimulationsverfahren hin, die u.a. bei der Interpretation von thermischen QST-Ergebnissen berücksichtigt werden sollten.

### PUBLIKATION III

Das absteigende Schmerzmodulationssystem des Hirnstamms ist für die supraspinale Kontrolle der nozizeptiven Signalübertragung von zentraler Bedeutung (Basbaum & Fields, 1984; Johnson et al., 2007). Es gibt Hinweise darauf, dass funktionelle Veränderungen des deszendierenden Schmerzkontrollsystems einigen chronischen Schmerzkrankungen zugrunde liegen könnten (Gebhart, 2004; Porreca et al., 2002). So weisen tierexperimentelle Befunde darauf hin, dass diverse Strukturen des Hirnstamms und deren Funktionen, insbesondere der fasilitatorische Einfluss der RVM, ganz wesentlich an der Entstehung und Aufrechterhaltung einer zentralen Sensitivierung des nozizeptiven Systems beteiligt sein können (Johnson et al., 2007; Weaver, 2009). Zentrale Sensitivierungsprozesse sowie eine anormale absteigende Schmerzmodulation könnten wichtige pathophysiologischen Mechanismen bei Personen mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen sein (Staud, 2011). Um die Funktionsweise des absteigenden Schmerzmodulationssystems bei Rückenschmerzpatienten untersuchen zu können, wurde zunächst eine Vorstudie an gesunden Probanden durchgeführt, die Gegenstand der Publikation III ist.

Studie III geht der Frage nach, inwieweit Hitzestimuli mit zwei unterschiedlichen Temperaturanstiegen bzw. -rampen (2.5 °C/s vs. 7.5 °C/s) geeignet sind, um Hirnstammstrukturen differentiell zu aktivieren. Die Idee hierzu basiert auf tierexperimentellen Befunden an Ratten, die zeigen konnten, dass die an der absteigenden Schmerzmodulation beteiligten Hirnstammstrukturen, wie das periaquäduktale Grau (PAG), die rostroventromediale Medulla (RVM) oder der Nucleus raphe magnus (NRM), differentiell auf verschiedene Anstiege der Hauterwärmung reagieren (Lu, Sweitzer, Laurito, & Yeomans, 2004; Lumb, Parry, Semenenko, McMullan, & Simpson, 2002; Parry, Macmillan, Koutsikou, McMullan, & Lumb, 2008). Weiterhin sollte geprüft werden, ob die zwei im Stimulationsparadigma verwendeten



Temperaturanstiege (2.5 °C/s vs. 7.5 °C/s) mit unterschiedlichen Schmerzqualitäten bzw. -qualitäten einhergehen, welche primär dem „ersten“ Schmerz (stechend; A $\delta$ -Faser-vermittelt) oder „zweiten“ Schmerz (dumpf, brennend; C-Faser-vermittelt) zuzuordnen sind. So konnten humanexperimentelle Studien zeigen, dass eine Modulation der Stimulationsfrequenz (Zeitintervall zwischen zwei aufeinander folgenden Hitzereizen) die hitzeinduzierte Schmerzqualität beeinflusst (D. D. Price, Hu, Dubner, & Gracely, 1977; Staud, Craggs, Robinson, Perlstein, & Price, 2007). Demnach wird der C-Faser-vermittelte Schmerz verstärkt (Wind-up-Phänomen) und der A $\delta$ -Faser-vermittelte Schmerz supprimiert, wenn moderat schmerzhafte Hitzereize mit einer Stimulationsfrequenz > 0.3 Hz verabreicht werden (ebd.). Erfolgt die Hitzestimulation mit Frequenzen < 0.17 Hz, dann wird der A $\delta$ -Faser-vermittelte Schmerz nicht unterdrückt und es kommt zu keiner Verstärkung des C-Faser-bezogenen Schmerzes (ebd.). Diese Befunde weisen darauf hin, dass der A $\delta$ - und C-Fasereinstrom aus der Peripherie in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz zu- oder abnimmt und somit eine präferentielle Stimulation des A $\delta$ - oder C-Faser-Systems möglich ist.

Für das Stimulationsparadigma wurden Stimulusblöcke mit jeweils fünf aufeinanderfolgenden Hitzereizen verwendet, die entweder langsame (2.5 °C/s) oder schnelle (7.5 °C/s) Temperaturanstiege aufwiesen. Dabei stieg ein einzelner Hitzereiz von einer anfangs als warm empfundenen Baseline-Temperatur bis zu einer individuell als schmerzhaft bewerteten Maximaltemperatur ( $T_{\text{Max}}$ ) an und sank anschließend wieder auf die Baseline-Temperatur. Aufgrund der verschiedenen Temperaturanstiege ergaben sich unterschiedliche Stimulationsfrequenzen. Für Hitzereize mit langsamen Temperaturanstiegen betrug die Frequenz zwischen zwei noxischen Hitzespitzen ( $T_{\text{Max}}$  zu  $T_{\text{Max}}$  Intervall) 0.17 Hz und für Hitzereize mit schnellen Anstiegen 0.3 Hz. Zur Beantwortung der Frage, ob langsame vs. schnelle Temperaturanstiege geeignet sind, um Hirnstammstrukturen differentiell zu aktivieren, wurde das Hitzestimulations-Paradigma mit der Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) kombiniert. Dabei wurden thermische Stimuli über eine 3 x 3 cm große Thermode auf den Thenar der rechten Hand appliziert.

Es zeigte sich, dass Hitzestimuli mit schnellen Anstiegen im Vergleich zu Hitzereizen mit flachen Anstiegen, zu größeren Aktivierungen im PAG, der RVM und dem NRM führten. Somit zeigte die Studie erstmals beim Menschen, dass unterschiedliche Temperaturanstiege zu differentiellen Aktivierungen in Hirnstammstrukturen führen, welche an der absteigenden Schmerzmodulation beteiligt sind. In einem zweiten Experiment wurde geprüft, ob langsame und schnelle Temperaturanstiege unterschiedliche Schmerzqualitäten hervorrufen. Es zeigte sich, dass schnelle Temperaturanstiege (7.5 °C, 0.3 Hz) vornehmlich mit Adjektiven des zweiten Schmerzes beschrieben wurden, hingegen für langsame Anstiege (2.5 °C,

0.17 Hz) insbesondere Adjektive des ersten Schmerzes genannt wurden. Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass das verwendete Thermodenparadigma ein probates Stimulationsmodell sein könnte, um die Funktionsweise des absteigenden Schmerzmodulationssystems zwischen chronischen Schmerzpatienten (z.B. Rückenschmerzpatienten) und gesunden Probanden zu vergleichen.

## 6 DISKUSSION UND AUSBLICK

---

Mit der vorliegenden Arbeit wurde das Ziel verfolgt, die Eignung und Anwendungsmöglichkeiten zweier thermischer Stimulationsverfahren (Thermode, Laser) im Rahmen der mechanismenorientierten Schmerzdiagnostik und Forschung zu untersuchen. Im Hinblick auf die mechanismenorientierte Schmerzdiagnostik sollte der Frage nachgegangen werden, inwieweit das Thermoden- und Laser-Stimulationsverfahren geeignet sind, eine Hypo- oder Hyperfunktion (Studie I bzw. Studie II) des thermo-nozizeptiven Nervensystems nachzuweisen. Ferner wurde in Studie III ein Thermoden-Stimulationsparadigma an gesunden Kontrollpersonen erprobt, das mit dem Ziel der experimentellen Untersuchung des absteigenden Schmerzmodulationssystems von chronischen Schmerzpatienten entwickelt wurde.

### 6.1 DIAGNOSE EINER THERMISCHEN HYPOFUNKTION

Die Ergebnisse von Studie I und Studie II liefern nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen Patientenkollektive ganz wesentliche Hinweise zur Beantwortung der Frage, welches Verfahren zum Nachweis einer thermischen Hypo- bzw. Hyperfunktion besser geeignet zu sein scheint. Chronischer Schmerz, so konnte bereits in Kapitel 2 gezeigt werden, beruht auf verschiedenen Mechanismen, welche mit unterschiedlichen Schmerzformen und sensorischen Beeinträchtigungen einhergehen. Personen mit postherpetischer Neuralgie (PHN) sind in der Mehrzahl von thermosensorischen Funktionsverlusten (Hypofunktion) betroffen, welche auf einer Schädigung bzw. Deafferenzierung von thermosensitiven und nozizeptiven A $\delta$ - und C-Fasern der Haut beruht. Personen mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen zeigen dagegen insbesondere Anzeichen einer gesteigerten Schmerzsensitivität (Hyperfunktion bzw. Hyperalgesie) gegenüber verschiedenen Stimulusarten.

Ein direkter Methodenvergleich (Thermoden- vs. Laser-Stimulation), wie er in Studie I an Personen mit PHN sowie gesunden Kontrollen durchgeführt wurde, machte deutlich, dass die Methode der Laser-Stimulation winziger Hautareale sensibler und spezifischer thermische Funktionsverluste innerhalb des PHN betroffenen Areals detektiert als das Verfahren der Thermoden-Stimulation bzw. die daraus abgeleiteten Parameter der Quantitativen Sensorischen Testung (QST). Ferner konnten mittels Laser-Stimulation nicht nur thermische Funktionsverluste innerhalb des PHN-Areals nachgewiesen werden sondern auch innerhalb des korrespondierenden Areals auf der kontralateralen Seite. Dieser Befund wird durch die Ergebnisse einer Hautbiopsiestudie an PHN-Patienten untermauert (Oaklander, 2001),

die eine reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte innerhalb des nicht betroffenen, kontralateralen Dermatoms belegen. In Anbetracht der Ergebnisse von Studie I könnte sich die Laser-Stimulation winziger Hautareale als ein nützliches Diagnostikverfahren erweisen, um Schädigungen der dünnen Fasern im Rahmen von neuropathischen Schmerzerkrankungen (z.B. PHN, Polyneuropathien) aufzudecken.

Sowohl die Ergebnisse von Studie I als auch jene von Studie II wurden vor dem Hintergrund von methodischen Unterschieden zwischen beiden Stimulationsverfahren diskutiert. Dabei standen insbesondere Unterschiede hinsichtlich räumlich und zeitlicher Summationsprozesse im Blickfeld der Betrachtung. Ein für die Befunde von Studie I wesentlicher Einflussfaktor stellt die Größe des stimulierten Areals dar. Die Kontaktfläche der standardmäßig verwendeten QST-Thermode ( $9 \text{ cm}^2$ ) ist im Vergleich zur punktuellen Stimulationsfläche der Laserstimulation winziger Hautareale ( $\approx 0.001 \text{ cm}^2$ ) um den Faktor 9000 größer. Infolgedessen wird bei der Thermoden-Stimulation eine deutlich größere Anzahl von Nozizeptoren gereizt als bei Laser-Stimulation. Diese Tatsache könnte die im Vergleich zur Laser-Stimulation wesentlich schlechtere diagnostische Leistung der thermischen QST-Parameter erklären (Studie I). Es ist plausibel anzunehmen, dass die Stimulation eines relativ großen Hautareals, wie im Falle der Thermoden-Stimulation, eine ausreichende Anzahl von noch funktionstüchtigen, thermosensitiven Nervenfasern aktiviert hat (Casanova-Molla, Grau-Junyent, Morales, & Valls-Sole, 2011) und daher thermische Funktionsverluste bei Personen mit PHN verdeckt blieben. Im Gegensatz dazu zeigten PHN-Patienten mehrheitlich deutliche Beeinträchtigungen, Laserreize, welche im betroffenen PHN-Areal sowie im kontralateralen Areal appliziert wurden, zu detektieren. Die Methode der Laser-Stimulation winziger Hautareale wurde ursprünglich für die selektive Stimulation von C-Fasern entwickelt (Bragard, Chen, & Plaghki, 1996) und fußt auf der anatomischen Beobachtung, dass die Dichteverteilung von C-Faserterminalen (2–8 Terminalen pro  $\text{mm}^2$ ) in der Haut höher ist als jene von A $\delta$ -Fasern ( $< 1$  Terminale pro  $\text{mm}^2$ ) (Lynn & Baranowski, 1987; Plaghki & Mouraux, 2003). Durch eine Verkleinerung des Stimulationsareals ( $\approx 0.1 \text{ mm}^2$  in Studie I) steigt die Wahrscheinlichkeit einer selektiven C-Faserstimulation (Plaghki & Mouraux, 2003). Die Tatsache, dass mit dieser Methode nur einzelne bis wenige thermo-nozizeptive Faserterminale aktiviert werden, könnte die geringere Detektionsrate von Laserreizen bei PHN-Patienten in Studie I erklären. Entsprechend der Befunde einer reduzierten intraepidermalen Nervenfaserdichte bei PHN (Oaklander, 2001; Oaklander et al., 1998) kann vermutet werden, dass mit der Laser-Stimulation winziger Hautareale häufiger deafferenzierte Hautbereiche bei PHN-Patienten stimuliert wurden. Denkbar wäre auch, dass der afferente nozizep-

tive Einstrom – hervorgerufen durch die Anzahl der aktivierten, noch funktionsfähigen Nervenfaserverterminalen – nicht hinreichend stark war, um in der Folge ein Perzept zu generieren.

AUSBLICK. Wenngleich der Verdacht nahe liegt, dass die verminderte Detektionsleistung von Laserreizen bei PHN Patienten auf einer Schädigung der dünnen Nervenfasern beruht, so muss doch einschränkend gesagt werden, dass hierfür in Studie I kein direktes Maß erhoben wurde. Den Goldstandard für die Diagnostik einer peripheren Schädigung von Schmerzfasern der Haut stellt gegenwärtig die Untersuchung einer Hautstanzbiopsie mittels morphometrischer Bestimmung der intraepidermalen Innervationsdichte dar, da die Mehrzahl der epidermalen Nervenfaserverendigungen zu capsaicin-sensitiven Nozizeptoren des A $\delta$ - und C-Fasertyps gehört (Simone, Nolano, Johnson, Wendelschafer-Crabb, & Kennedy, 1998). Zu zeigen bliebe also, inwiefern die Detektionsrate von Laserreizen mit dem Grad der intraepidermalen Innervationsdichte assoziiert ist. Hinweise hierfür liefern die Experimente von Mouraux, Ruge, Bragard, und Plaghki (2012), die zeigen konnten, dass die Detektionsrate von Laserreizen geeignet ist, um die intraepidermale Faserdichte sowohl bei gesunden Personen als auch bei Personen mit diabetischer Polyneuropathie abzuschätzen.

Ferner ist anzumerken, dass die Methode der Laser-Stimulation winziger Hautareale mit einer relativ langen Untersuchungsdauer von ungefähr 45 Minuten verbunden war, da innerhalb jedes Stimulationsareals ca. 100 Laserreize verabreicht wurden. Mit Blick auf eine mögliche klinische Anwendung wäre ein zeiteffizienteres Verfahren wünschenswert. Hierbei wäre zu prüfen, ob eine geringere Anzahl von verabreichten Laserreizen genügt, um eine mit Studie I vergleichbare diagnostische Leistung des Parameters *Detektionsrate von Laserreizen* zu erzielen. Hierrüber könnte eine Reanalyse der Daten von Studie I Aufschluss geben.

Die Quantitative Sensorische Testung wurde mit dem Ziel konzipiert, eine umfassende somatosensorische Charakterisierung von Schmerzpatienten zu ermöglichen, die sowohl sensorische Hyperfunktionen als auch sensorische Funktionsverluste erfasst. Hinsichtlich der thermischen QST zeigte sich jedoch, dass die gängige Thermode (9 cm<sup>2</sup>) nicht geeignet scheint, um thermische Funktionsverluste sensitiv und spezifisch festzustellen. Eine bessere diagnostische Leistung könnte möglicherweise durch die Verwendung kleinerer Thermoden im Rahmen der QST erzielt werden.

## 6.2 DIAGNOSE EINER THERMISCHEN HYPERFUNKTION

Eine Deafferenzierung des schmerzhaften Areals in Verbindung mit einem Verlust der Temperaturempfindung, wie sie häufig bei PHN-Patienten beobachtet wird, geht in der Regel mit reduzierten Amplituden der Laser-evozierten Potentiale (LEP) einher (Truini et al., 2008; Truini et al., 2003). Daher erscheint es zunächst plausibel anzunehmen, dass eine gesteigerte Sensitivität des nozizeptiven Systems (Hitze-Hyperalgesie) mit erhöhten LEP-Amplituden einhergehen sollte (Treede, Lorenz, & Baumgartner, 2003). In Studie II wurde deshalb der Frage nachgegangen, ob Personen mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen eine gesteigerte Sensitivität gegenüber Laserreizen aufweisen und ob sich dies gegebenenfalls in gesteigerten LEP-Amplituden widerspiegelt. Es zeigte sich, dass chronische Rückenschmerzpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden weder Unterschiede in den phasischen Laser-Hitzeschmerzschwellen aufwiesen, noch ergaben sich Gruppenunterschiede in den Amplituden der LEP. Somit konnte wider Erwarten keine Evidenz für eine gesteigerte Hitzeschmerzsensitivität gegenüber phasischen Laserreizen bei chronischen Rückenschmerzpatienten gefunden werden. Die Befunde erscheinen angesichts bisheriger Studien, die bei chronischen Rückenschmerz betroffenen Belege für eine generalisierte Schmerzhypersensitivität (Hyperfunktion) gegenüber mechanischen (Giesecke et al., 2004; Laursen et al., 2005; O'Neill et al., 2007), elektrischen (Flor et al., 2004) und thermischen Stimuli (Derbyshire et al., 2002; Kleinböhl et al., 1999) fanden, überraschend. In der LEP-Literatur zu Hyperalgesie finden sich in der Tat nur wenige Studien, welche eine gesteigerte Sensitivität gegenüber Laserhitzereizen in Verbindung mit erhöhten LEP-Amplituden belegen (Treede et al., 2003); so z.B. bei Fibromyalgie-Patienten (Gibson, Littlejohn, Gorman, Helme, & Granges, 1994; J. Lorenz, Grasedyck, & Bromm, 1996) und bei Personen mit Spannungskopfschmerz (de Tommaso et al., 2003). Allerdings ist bei diesen Krankheitsbildern bisher unklar, ob die jeweiligen Befunde auf einer gesteigerten Sensitivität (bzw. reduzierten Inhibition) des nozizeptiven Systems beruhen oder aber auf einer erhöhten Aufmerksamkeitsfokussierung (Treede et al., 2003). Demgegenüber zeigten Studien an neuropathischen Schmerzpatienten (Garcia-Larrea et al., 2002; Wu et al., 1999), dass Hyperalgesie-Phänomene in der Regel mit reduzierten LEP-Amplituden assoziiert waren. Interessanterweise offenbarten nur 28 % der neuropathischen Schmerzpatienten mit Hyperalgesie eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung gegenüber Laser-Hitzereizen (Garcia-Larrea et al., 2002). Nach Garcia-Larrea et al. (2002) spiegeln LEPs insbesondere die sensorisch-diskriminativen sowie kognitiven Aspekte der Schmerzverarbeitung wider und weniger die affektiven Anteile, wie etwa eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung. Treede et al. (2003) merken ferner an, dass LEPs kein direktes Maß für die erlebten

Schmerzen darstellen, vielmehr liefern sie zusätzliche Evidenz für beteiligte Schmerzmechanismen. So deuten Spontanschmerzen in Verbindung mit reduzierten LEP-Amplituden auf Deafferenzierungsprozesse (ebd.) bzw. Schädigungen des peripheren oder zentralen nozizeptiven Systems hin. Dementsprechend wurden u.a. bei neuropathischen Schmerzpatienten (Postherpetische Neuralgie) geringere LEP-Amplituden nach Laser-Stimulation des betroffenen Dermatoms am Rumpf (Truini et al., 2003) und des Gesichts (Truini et al., 2008) registriert. Im Gegensatz dazu weisen Spontanschmerzen bei gleichzeitig unauffälligen bzw. „normalen“ LEP-Amplituden möglicherweise auf zentrale Sensitivierungsprozesse (oder auf eine psychogene Komponente) hin (Treede et al., 2003). Mit anderen Worten: „normale“ LEP-Amplituden sprechen für ein intaktes nozizeptives bzw. spinothalamisches Traktsystem, weshalb die Spontanschmerzen wohl weniger neuropathischen Ursprungs sind und vermutlich eher auf einer zentralen Sensitivierung des nozizeptiven Systems beruhen. Wie bereits in Abschnitt 2.3 ausgeführt, sprechen die Ergebnisse verschiedener Studien für eine Beteiligung von zentralnervösen Sensitivierungsprozessen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von chronischen unspezifischen Rückenschmerzen. Auch die klinisch unauffälligen LEP-Amplituden der Rückenschmerzpatienten von Studie II könnten in Anbetracht des bisher Gesagten auf eine zentrale Sensitivierung hindeuten.

Die Negativbefunde von Studie II wurden insbesondere vor dem Hintergrund diskutiert, dass möglicherweise zeitliche und/oder räumliche Summationsprozesse auf zentralnervöser Ebene nötig sind, um eine gesteigerte (Hitze)-Schmerzsensibilität bei chronischen Rückenschmerzpatienten nachweisen zu können. Aufgrund der Eigenschaften des Laser-Stimulationsverfahrens (phasisch, kleines Stimulationsareal) ist jedoch zu vermuten, dass ebenjene Summationsprozesse in Studie II eine ungeordnete Rolle spielten. In diesem Sinne halten Kleinböhl et al. (1999) fest, dass eine tonische nozizeptive Stimulation besser geeignet sein könnte, um die Mechanismen zu untersuchen, welche zu einer veränderten Schmerzsensitivität über Stunden oder Tage (z.B. primäre und sekundäre Hyperalgesie) sowie möglicherweise zu langfristigen, plastischen Veränderungen des nozizeptiven Systems führen.

AUSBLICK. In der Zusammenschau der Ergebnisse und mit Blick auf die mechanismenorientierte Schmerzdiagnostik ergeben sich zwei wichtige Aspekte: zum einen scheint das LEP-Verfahren als alleinige Methode nicht geeignet, eine zentrale Hypersensitivität (Hyperfunktion) des thermo-nozizeptiven Systems, beruhend auf räumlichen und zeitlichen Summationsprozessen, abzubilden. Zum anderen sind das Laser-Verfahren sowie die LEP-Methode sehr dienlich – wie Studie I und andere Untersuchungen (Truini et al., 2008; Truini et al., 2003) gezeigt haben – um funk-

tionelle Beeinträchtigungen des nozizeptiven Systems reliabel nachweisen zu können. Für die weitere Erforschung der Schmerzmechanismen bei chronischen unspezifischen Rückenschmerzen scheint es sinnvoll, ein anderes als in Studie II verwendetes Stimulationsverfahren zu verwenden, das im Vergleich zur Laser-Stimulation größere zeitliche und räumliche Summationsprozesse auf zentralnervöser Ebene hervorruft. Als alternatives Stimulationsmodell könnte u.a. ein Thermodenparadigma mit unterschiedlichen Temperaturanstiegszeiten verwandt werden, das, wie in Studie III gezeigt, mit unterschiedlichen Schmerzperzepten einhergeht und mithin auf eine präferentielle Stimulation des A $\delta$ - und C-Fasersystems hindeutet. Gerade bei Prozessen der Schmerzchronifizierung kommt den C-Fasern eine zentrale Rolle zu, weshalb eine präferentielle Stimulation der beiden Fasersysteme wünschenswert ist.

### 6.3 ABSTEIGENDES SCHMERZMODULATIONSSYSTEM

Die in Studie III im Rahmen einer fMRT-Untersuchung mit gesunden Kontrollprobanden gewonnenen Ergebnisse belegen erstmalig, dass wiederholt hintereinander präsentierte Thermoden-Hitzereize mit unterschiedlichen Temperaturanstiegszeiten zu differentiellen Aktivierungen in mehreren Hirnstammstrukturen führen, welche eine zentrale Rolle innerhalb des absteigenden Schmerzmodulationssystems spielen. Demnach evozierten Hitzereizsequenzen mit steilen Temperaturanstiegen (7.5 °C/s) im Vergleich zu jenen mit flachen Temperaturanstiegen (2.5 °C/s) größere Aktivierungen im periaquäduktalen Höhlengrau (PAG), der rostrale ventromedialen Medulla (RVM) und dem Nucleus raphe magnus (NRM). Ferner weisen die Befunde eines zusätzlichen Verhaltensexperiment darauf hin, dass beide Hitzestimulussequenzen mit unterschiedlichen Schmerzbeschreibungen bzw. -qualitäten einhergehen, welche im Falle der flachen Anstiege mit dem „ersten“ Schmerz (A $\delta$ -Faser) und für steile Anstiege mit dem „zweiten“ Schmerz (C-Faser) assoziiert sind.

Die Untersuchung der Funktionalität dieser Hirnstammstrukturen ist sowohl physiologisch als auch pathophysiologisch hoch bedeutsam. Verschiedene anatomische und funktionelle Studien belegen, dass das absteigende Schmerzmodulationssystem mit höheren kortikalen Strukturen (frontale und cinguläre Regionen) verbunden ist und diese Kopplung eine neuronale Grundlage für die Top-down-Modulation der Schmerzwahrnehmung darstellen könnte (Bingel & Tracey, 2008). Ein beeindruckendes Beispiel für die kognitive Modulation des Schmerzes ist die Placebo-Analgesie. Dieses Phänomen beruht auf verschiedenen psychobiologischen Mechanismen wie z.B. der Erwartungshaltung sowie der klassischen Konditionierung (einen Übersichtsartikel liefert Benedetti, Mayberg, Wager, Stohler, & Zubieta, 2005). Studien legen nahe, dass der erwartungsinduzierte Mechanismus der Placebo-Analgesie über eine Kopplung des rostralen anterozingulären Kortex



mit subkortikalen Strukturen wie der Amygdala und des absteigenden Schmerzmodulationssystems (PAG) vermittelt wird (Bingel et al., 2006; Bingel & Tracey, 2008). Wie bereits in Kapitel 3 beschrieben, könnte eine veränderte endogene Kontrolle des absteigenden Schmerzmodulationssystems (verminderte absteigende Inhibition oder gesteigerte Fazilitation) zentrale Sensitivierungsprozesse bei Personen mit unspezifischen Rückenschmerzen begünstigen und bestehen lassen. Hierbei könnte insbesondere die RVM von Interesse sein, deren besondere Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung einer zentralen Sensitivierung und Hyperalgesie im Rahmen von tierexperimentellen Studien belegt werden konnte (Bingel & Tracey, 2008; Gebhart, 2004; Oaklander et al., 1998). Die Untersuchung der involvierten Schaltkreise und Mechanismen stellt in der gegenwärtigen neurowissenschaftlichen Schmerzforschung einen Schwerpunkt dar und könnte neue Einsichten und Impulse für die Prävention und Behandlung von chronischen Schmerzerkrankungen liefern (Bingel & Tracey, 2008). Mit Studie III wurde eine wichtige methodische Vorarbeit geleistet, um in künftigen fMRT-Untersuchungen die Funktionsweise des absteigenden Schmerzmodulationssystems zwischen chronischen Rückenschmerzpatienten und gesunden Probanden vergleichen zu können.

**AUSBLICK.** Im Hinblick auf weitere Untersuchungen wäre es ratsam, die räumliche Auflösung der fMRI-Aufnahmen von bisher  $2 \times 2 \times 2$  mm zu vergrößern, um die in Studie II gefundenen Strukturen und Aktivierungsmuster besser differenzieren und interpretieren zu können. So weisen bspw. tierexperimentelle Befunde auf eine säulenförmige funktionelle Organisation des PAGs hin, wobei die Kolumnen differentiell auf eine präferentielle A $\delta$ - und C-Faserstimulation reagieren und mit spezifischen Schmerzbewältigungsstrategien assoziiert sind (Lumb, 2002; Lumb et al., 2002). Überdies sind einige methodische Einschränkungen zu berücksichtigen, welche die Ergebnisse von Studie III gegebenenfalls beeinflusst haben und deren Einfluss in künftigen Studien untersucht werden könnte. Zum einen ergab sich durch den Experimentalfaktor (Temperaturanstiegszeit) eine unterschiedliche Länge der Stimulationsblöcke. Demnach war die Stimulationsdauer in der Bedingung mit einer flachen Temperaturanstiegszeit länger als in jener mit einer schnellen Temperaturanstiegszeit. Um die Stimulationsdauer beider Bedingungen anzugleichen, könnte alternativ die Anzahl der Hitzerampen innerhalb der Bedingung mit steilen Temperaturanstiegen erhöht werden. Jedoch müsste hierbei eruiert werden, inwieweit sich dies auf die Schmerzqualität und dessen Ausmaß auswirkt.

Zum anderen variierten die beiden Stimulationsbedingungen (flache vs. steile Temperaturanstiegszeiten) hinsichtlich der Wärmeenergiemenge, welche über die Thermode auf das Stimulationsareal übertragen wurde. So wurde in der Bedingung mit schnellen Temperaturanstiegen insgesamt eine geringere Energiemenge auf die

Haut übertragen als in der Bedingung mit langsamen Temperaturanstiegen. Dieser Umstand lässt sich allerdings nicht vermeiden, sofern für das Stimulationsparadigma auf unterschiedlichen Temperaturanstiegszeiten zurückgegriffen wird. Als alternative Methode könnten man für die beiden experimentellen Bedingungen unterschiedliche Stimulationsfrequenzen verwenden, die, wie im Humanexperiment gezeigt (D. D. Price et al., 1977; Staud et al., 2007), mit unterschiedlichen Schmerzperzepten einhergehen. Angewandt auf das Stimulationsparadigma von Studie III würde dies bedeuten, dass für beide Stimulationsbedingungen dieselbe Temperaturanstiegszeit gewählt wird, jedoch das Intervall zwischen aufeinander folgenden noxischen Hitzereizspitzen variiert, indem die Temperatur zwischen den Hitzerampen unterschiedlich lang auf dem Baseline- bzw. Ausgangsniveau verbleibt.

#### 6.4 FAZIT

Die in dieser Arbeit referierten Untersuchungen leisten einen Beitrag zur mechanismentorientierten Schmerzdiagnostik und Schmerzforschung, indem sie Anwendungsmöglichkeiten und Grenzen der Thermoden- und Laser-Stimulation aufzeigen. Studie I zeigt in einem direkten Methodenvergleich, dass das Laser-Stimulationsverfahren im Vergleich zur Thermoden-Stimulation eine deutlich besser diagnostische Leistung aufweist, thermische Funktionsverluste bei Personen mit postherpetischer Neuralgie zu entdecken. Die Laser-Stimulation winziger Hautareale könnte sich daher als ein nützliches Diagnostikverfahren erweisen, um Schädigungen des nozizeptiven Systems im Zuge von neuropathischen Schmerzserkrankungen frühzeitig aufzudecken. Auf Basis der Untersuchung konnten zudem wichtige Erkenntnisse hinsichtlich der Grenzen des Thermoden-Verfahrens im Rahmen der Quantitativ Sensorischen Testung gewonnen werden. Die Ergebnisse legen nahe, dass die standardmäßig verwendete QST-Thermode (Rolke, Magerl, et al., 2006) nicht geeignet ist, um thermische Funktionsverluste sensitiv und spezifisch festzustellen. Eine bessere diagnostische Leistung könnte möglicherweise durch die Verwendung kleinerer Thermoden erzielt werden. Studie II zeigt bei Personen mit chronischen unspezifischen Schmerzen, dass diese weder Anzeichen einer gesteigerten Schmerzsensitivität noch Hinweise auf eine veränderte zentrale Verarbeitung von phasischen Laserreizen aufweisen. Diese Befunde stehen im Widerspruch zu früheren Studien, die Belege für eine generalisierte Schmerzhypersensitivität bei chronischen Rückenschmerzpatienten insbesondere bei Thermoden-Stimulation erbrachten. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Laser- bzw. LEP-Verfahren als alleinige Methode nicht geeignet ist, eine zentrale Hypersensitivität (thermische Hyperalgesie), beruhend auf zeitlichen und räumlichen Summationsprozessen, abzubilden. Studie III zeigte erstmalig, dass Thermoden-Hitzereize mit unterschiedlichen

Temperaturanstiegszeiten zu differentiellen Aktivierungen in verschiedenen Hirnstammregionen führen, die eine zentrale Rolle innerhalb des absteigenden Schmerzmodulationssystems spielen. Mit Studie III wurde eine wichtige methodische Vorarbeit geleistet, um in zukünftigen Studien die Funktionalität des absteigenden Schmerzmodulationssystems bei chronischen Schmerzpatienten untersuchen zu können.

Anlage

PUBLIKATIONEN

## ÜBERSICHT DER PUBLIKATIONEN

---

### Publikation I

**Titel:** Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia

**Autoren:** Marcel Franz\*, Dorothee Spohn\*, Alexander Ritter, Roman Rolke, Wolfgang H.R. Miltner, Thomas Weiss

**Bearbeitungsstand:** Veröffentlicht in PAIN (2012)

### Publikation II

**Titel:** Laser heat hyperalgesia is not a feature of non-specific chronic low back pain

**Autoren:** Marcel Franz\*, Alexander Ritter\*, Christian Puta, Dirk Nötzel, Wolfgang H.R. Miltner, Thomas Weiss

**Bearbeitungsstand:** Veröffentlicht in European Journal of Pain (2014)

### Publikation III

**Titel:** Human brain stem structures respond differentially to noxious heat

**Autoren:** Alexander Ritter, Marcel Franz, Caroline Dietrich, Wolfgang H. R. Miltner, Thomas Weiss

**Bearbeitungsstand:** Veröffentlicht in Frontiers in Human Neuroscience (2013)

\* Die Autoren teilen sich die Erstautorenschaft.

## PUBLIKATION I

Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to  
quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia

Marcel Franz, Dorothee Spohn, Alexander Ritter , Roman Rolke, Wolfgang H.R. Miltner,  
Thomas Weiss

Status: Veröffentlicht in *PAIN* (2012), 153: 1687–1694.



## Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia

Marcel Franz<sup>a,1</sup>, Dorothee Spohn<sup>a,1</sup>, Alexander Ritter<sup>a</sup>, Roman Rolke<sup>b</sup>, Wolfgang H.R. Miltner<sup>a</sup>, Thomas Weiss<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich-Schiller-University of Jena, Jena D-07743, Germany

<sup>b</sup> Department of Palliative Care, University of Bonn, Bonn, Germany

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are disclosed at the end of this article.

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 31 October 2011

Received in revised form 25 April 2012

Accepted 30 April 2012

#### Keywords:

Postherpetic neuralgia

Tiny skin laser stimulation

Quantitative sensory testing (QST)

Diagnostic sensitivity

### ABSTRACT

Patients suffering from postherpetic neuralgia often complain about hypo- or hypersensation in the affected dermatome. The loss of thermal sensitivity has been demonstrated by quantitative sensory testing as being associated with small-fiber (A $\delta$ - and C-fiber) deafferentation. We aimed to compare laser stimulation (radiant heat) to thermode stimulation (contact heat) with regard to their sensitivity and specificity to detect thermal sensory deficits related to small-fiber dysfunction in postherpetic neuralgia. We contrasted detection rate of laser stimuli with 5 thermal parameters (thresholds of cold/warm detection, cold/heat pain, and sensory limen) of quantitative sensory testing. Sixteen patients diagnosed with unilateral postherpetic neuralgia and 16 age- and gender-matched healthy control subjects were tested. Quantitative sensory testing and laser stimulation of tiny skin areas were performed in the neuralgia-affected skin and in the contralateral homologue of the neuralgia-free body side. Across the 5 thermal parameters of thermode stimulation, only one parameter (warm detection threshold) revealed sensory abnormalities (thermal hypoesthesia to warm stimuli) in the neuralgia-affected skin area of patients but not in the contralateral area, as compared to the control group. In contrast, patients perceived significantly less laser stimuli both in the affected skin and in the contralateral skin compared to controls. Overall, laser stimulation proved more sensitive and specific in detecting thermal sensory abnormalities in the neuralgia-affected skin, as well as in the control skin, than any single thermal parameter of thermode stimulation. Thus, laser stimulation of tiny skin areas might be a useful diagnostic tool for small-fiber dysfunction.

© 2012 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Postherpetic neuralgia (PHN) is the most common complication of herpes zoster that is often associated with strong persisting pain that also outlasts the rash in many cases. Pain is due to several mechanisms [10] including deafferentation of small nociceptive fibers [3,4], loss of epidermal nerve fibers in the affected (i.e., A $\delta$ - and C-fiber) terminals [19,30] and contralateral side of the body [20], as well as nociceptor sensitization [12,29]. Using standardized quantitative sensory testing (QST), a recent study by Maier et al. [16] showed that a large number of PHN patients were exhibiting a loss of small-fiber function (A $\delta$  and C fibers) and dynamic

mechanical allodynia, while only a few PHN patients presented with nociceptor sensitization.

QST represents a reliable method for the diagnosis of different neuropathic pain syndromes [2,16]. One well-established standardized QST protocol [28] includes several mechanical and thermal testing procedures that allow noninvasively assessing the functional integrity of small- and large-diameter afferent fibers. Among others, thermal sensory tests determine detection and pain thresholds usually performed using a relatively large contact stimulator with a thermode size of about 30 × 30 mm<sup>2</sup> that, according to Khalili et al. [14], induces pronounced spatial and temporal summation. In QST, contact heat (thermode) stimuli are of long duration (several seconds). Due to skin contact, the thermode concomitantly activates large myelinated A $\beta$  fibers.

An alternative stimulation method to contact heat is represented by laser heat stimulation [31]. Even though both thermode and laser stimulation excite afferent small-fiber terminals, they differ in some crucial parameters. Radiant heat (laser) stimuli are

\* Corresponding author. Address: Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University of Jena, Am Steiger 3 Haus 1, Jena D-07743, Germany. Tel.: +49 3641 945150; fax: +49 3641 945142.

E-mail address: Thomas.Weiss@uni-jena.de (T. Weiss).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

usually emitted as pulses of shorter duration (millisecond range); stimulus temperature rise time is considerably larger, yielding a steeper slope on the skin heating profile and a more synchronized activation of thermal nociceptors [1]; and the stimulated surface area is substantially smaller compared to contact heat.

The use of a large stimulation area by means of a thermode, like in QST [28], entails pronounced spatial and temporal summation [14], which might mask mild or early stage of neuropathy [6]. Therefore, it would be desirable to apply a method like laser heat stimulation that might be able to detect small deafferented regions as in PHN, which is linked to a reduction of epidermal small-fiber terminals in most patients [19,20]. Two different kinds of laser heat stimulation have been used so far: a standard method employing a beam diameter of 5–7 mm (19.6–38.5 mm<sup>2</sup>) and laser stimulation of tiny skin areas (LTA; <0.25 mm<sup>2</sup>). Concerning the possibility to detect small deafferented regions by avoiding summation phenomena [14], we expected LTA to be more sensitive in detecting small-fiber dysfunction than thermal QST parameters derived from thermode stimulation. In particular, we assumed that patients with PHN should detect less well laser stimuli applied to tiny skin areas of the affected and contralateral site than healthy controls.

## 2. Methods

### 2.1. Patients and controls

We tested 16 PHN patients (9 females, 7 males; mean age 61 years, range 44–79 years), who suffered from pain after termination of acute herpes zoster (HZ), and 16 age- and gender-matched healthy control subjects (mean age 60 years, range 44–76 years). Patients were recruited from cooperating hospitals or by advertisements in local media. Diagnosis of HZ was based on medical reports of previous medical examinations by the patients' physicians. Patients were included in the study only if they met the following criteria: pain was present for at least 3 months following HZ, use of prescribed analgesic medication, persistence of HZ pain [8], and presence of daily continuous or intermittent pain with an intensity of at least 1 on a 10-cm visual analogue scale (VAS). Furthermore, PHN subjects were interviewed about the onset and course of their HZ, as well as the past medical history, to exclude further causes of current pain or other conditions of small-fiber disease, diabetes mellitus, and cognitive impairments (see Table 1 for a summary of patients' characteristics). Exclusion criteria for control subjects included: presence of PHN and consumption of any analgesic agents at the time of testing. The study followed the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the Friedrich Schiller University. All subjects gave written informed consent prior to participation and were paid 7 €/h.

### 2.2. Questionnaires

All participants completed the German pain questionnaire on duration, location, character of pain, pain medications, and the average pain during the last 4 weeks using a 10-cm VAS [18] as well as the Beck Depression Inventory (German version by Hautzinger et al. [13]). Additionally, PHN patients were interviewed about the PHN pain. Before QST commenced, participants rated their present pain and the average pain over the last 48 h on a handheld VAS (10 cm: 0 = no pain to 10 = worst pain imaginable).

### 2.3. Quantitative sensory testing (QST)

Patients and control subjects were tested with a standardized QST protocol according to Rolke et al. [28]. The testing procedure

was carried out in a quiet room with constant temperature (21–23°C) while subject lay on a comfortable diagnostic bench. The QST battery was applied to 3 different body locations: (1) the neuralgia-affected segment (area), (2) the corresponding homologous segment (area) at the contralateral body side (homosegmental, denoted as control segment), and (3) the dorsum of the hand (denoted as remote area) on the PHN-affected body side. Control subjects were tested at the corresponding areas (each control subject matched to one PHN patient). All sensory tests were first demonstrated at the dorsum of the hand on the patient's unaffected body side. During QST, participants were instructed not to look at the tested body parts, but to keep their eyes shut or gaze somewhere else. Thermal stimuli were applied by a Peltier thermode with a stimulation area of 30 × 30 mm<sup>2</sup> (TSA-2001-II, Medoc, Ramat Yishai, Israel). The following parameters were assessed: *cold and warm detection threshold* (CDT and WDT, respectively), *thermal sensory limen* (TSL, difference limen for alternating cold and warm stimuli), and *cold and heat pain threshold* (CPT and HPT, respectively). For the sake of completeness with respect to the standardized protocol [16,27], we also measured *paradoxical heat sensations* during TSL, *mechanical detection threshold* (MDT), *mechanical pain threshold for pinprick stimuli*, *mechanical pain sensitivity*, *pressure pain threshold*, *dynamic mechanical allodynia* (DMA), and *wind-up ratio*. For a detailed description of the QST protocol, please refer to Rolke et al. [28].

### 2.4. Laser heat stimulation of tiny skin areas (LTA)

Laser-heat pulses were generated by a thulium YAG laser device (Neurotest, Erlangen, Germany; duration 1.4 ms, wavelength 1.8 μm, beam diameter 6 mm). For laser stimulation of tiny skin areas (LTA) the area of the laser beam was decreased to 0.096 mm<sup>2</sup> by employing a spatial filter (6 × 5 cm aluminum sheet of 1 mm thickness containing 49 calibrated holes). This method was originally introduced by Bragard et al. [5] by stimulating tiny skin areas (0.15 mm<sup>2</sup>) to selectively excite C fibers. The technique is based upon the differential density of nociceptive nerve fiber terminals within the epidermal skin, which is 3–5 times higher in C fibers than in Aδ fibers [17,21]. Thus, by decreasing the stimulated area (eg, by means of a spatial filter), one enhances the probability to selectively activate C-fiber terminals [24]. In our experiment, the spatial filter sheet was placed directly onto the skin surface of the respective area. The distance between adjacent holes of the sheet was 9 mm, guaranteeing that the laser beam passed only a single hole per stimulation. A HeNe pilot laser indicated the location of the stimulation site on the skin. After each trial, the laser beam was shifted to the adjoining hole in order to avoid skin damage, receptor fatigue, or sensitization. During LTA, subjects wore protective goggles. Each laser stimulus provided energy of ≈31.8 mJ/mm<sup>2</sup> (≈3.1 mJ/hole). This intensity was previously demonstrated to reliably activate Aδ and/or C fibers [22,23,35]. Due to the spatial filtering, the effective laser-energy density applied to the skin was reduced significantly so that most participants reported sensations ranging from “just perceived” to only “slightly painful” [22].

The participant was seated on a chair in front of a computer screen. Preceding the experiment, subjects were exposed to 10 trials to become familiarized with the task and the stimuli. The experiment comprised 4 blocks. During each block, 49 laser stimuli were applied to each stimulation site with an intertrial interval of 10.5–12.5 s. Subjects were instructed to respond as quickly as possible by pressing a button whenever the laser stimulus was perceived [35]. Upon completion of a block, the stimulated area was changed and the PHN-affected segment (AS) and the contralateral homologous segment (CS) were stimulated in turn. In total, AS and CS were laser stimulated 98 times each. Block 1 always started with stimulation of AS. The total time of the 4 blocks was about



**Table 1**

Demographic and clinical data of patients with postherpetic neuralgia (PHN).

Case	Age (y)	Sex	PHN duration (mos)	Site, segment, distance to spine	Pain VAS <sup>a</sup> (test day)	Pain VAS (48 h)	Pain VAS (4 wks)	Pain frequency <sup>b</sup>	BDI	Medication	Other relevant disease
Case 1	59	M	34	Left T12/L1, 9 cm	0.6	5	4	2	8	None	None
Case 2	66	M	5	Left, T6/7, 40 cm	0	1.6	3	2	8	Tamsulosin	None
Case 3	54	M	11	Right, T8, 36 cm	0	3.9	3	3	8	Cardiac	None
Case 4	51	M	16	Left, T5, 26 cm	1.2	1.2	2	2	7	Potassium iodide	None
Case 5	47	M	21	Right, T8, 37 cm	0.7	0.7	1	1	6	SSRI	None
Case 6	65	M	>3 <sup>c</sup>	Right, T10, 39 cm	2.4	3	5	1	14	AC	None
Case 7	79	M	43	Right, T7, 21 cm	3.8	4.7	3	1	8	Cardiac	None
Case 8	70	F	21	Left, T7, 21 cm	1.5	2.5	5	2	5	Cholesterol, cardiac, NSAID <sup>d</sup> , AC	None
Case 9	57	F	66	Right, T4, 24 cm	10	10	10	1	25	Opioid analgesic, TCA, cardiac, thyroid	None
Case 10	62	F	6	Right, L1, 20 cm	4	3	3.5	2	5	AC, opioid analgesic, corticosteroid	Sjögren's syndrome
Case 11	44	F	40	Left, T8, 22 cm	1	3	5	3	4	Homeopathic drug	None
Case 12	69	F	7	Right, T4, 42 cm	5	5	5	1	8	None	None
Case 13	69	F	9	Left, T5/6, 5 cm	0	5.3	2.5	2	7	Homeopathic drug	None
Case 14	44	F	58	Right, T3, 47 cm	4	7.8	10	2	26	Cardiac, thyroid, AC	AC is against seizure
Case 15	60	F	31	Left, T12, 23 cm	2.7	4.9	5	1	5	NSAID <sup>d</sup>	None
Case 16	69	F	44	Left, L1/2, 5 cm	0.2	7.8	5	2	11	Glucocorticoid, cardiac, NSAID <sup>d</sup>	Asthma bronchiale
Mean	60.3		27.5		2.3	4.3	3.5		9.7		
SD	±10.2		±19.6		±2.6	±2.6	±2.5		±6.6		

BDI, Beck Depression Inventory; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; AC, anticonvulsant; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drug; TCA, tricyclic antidepressant.

<sup>a</sup> Visual analogue scale (VAS): 0 = “no pain”; 10 = “most intense pain imaginable”.<sup>b</sup> 1 = continuous; 2 = daily; 3 = at least 2 times per week.<sup>c</sup> The patient was measured several days after the 3-month-interval.<sup>d</sup> On demand, not in 24 h before test.

45 min. We also controlled for reaction time slowing due to a change in vigilance over the course of the experiment by randomly interspersing 10 visual stimuli (lowercase letter “x”, centrally presented) on a video screen in front of the subject during each session. Subjects were requested to press a button as quickly as possible whenever this visual stimulus was identified.

Time between laser stimulus onset and button press was regarded as reaction time (RT). Since A $\delta$  fibers are known to have faster conduction velocities than C fibers (3–30 m/s vs 0.5–2 m/s), shorter RTs suggest activation of A $\delta$  fibers, while longer RTs are considered to reflect primarily C-fiber input [5,24,34]. In contrast to our previous studies [22,35], the frequency distribution of RTs was not bimodal (A $\delta$ - and C-fiber-related RTs) in most subjects. We relate this to the relatively proximal stimulation sites used (juxtaspinal). Three types of trials are distinguished: (1) trials without response were defined as “unperceived”; (2) trials with responses between 300 and 2500 ms as “perceived” (A $\delta$ - or C-fiber-related response); and (3) trials in which RTs were faster than 300 ms or slower than 2500 ms were classified as “errors.”

## 2.5. Statistics

For evaluation of thermal QST parameters, we analyzed detection and pain thresholds to cold (CDT, CPT), warm (WDT), and hot stimuli (HPT), as well as alternating warm and cold stimulus sequences (TSL). According to previous recommendations, CDT, WDT, and TSL were logarithmically transformed prior to statistical analysis for the purpose of data normalization [27]. Individual QST values were z-transformed ( $z$  score =  $(\text{mean}_{\text{single patient}} - \text{mean}_{\text{controls}})/\text{SD}_{\text{controls}}$ ). Using this transformation, a patient's deviance from the standard distribution of the norm population (controls) can be classified [28]. A value of  $z = 0$  corresponds to the group mean of healthy control subjects,  $z > 0$  indicates higher sensitivity (“sensory gain”), and  $z < 0$  represents lower sensitivity to the stimulus (“sensory loss”). Individual  $z$ -values being outside the 95% confidence interval (i.e.,

$|z| \geq 1.96$ ) of the healthy control group were classified as abnormal. There are currently no multicenter reference data for the trunk. Thus, we referenced QST data of our patients to trunk data of healthy controls who participated in the present study. Since the sample of the present study is small, QST parameters could not be adjusted for age and gender. For that reason, we performed 2 analyses. First, data were analyzed with respect to the QST data received from the trunk of healthy controls. Second, we compared patients' QST data to normative hand data as suggested and demonstrated by Magerl et al. [15]. Normative data were taken from Magerl et al. [15]. According to these authors, the 95% confidence interval for most QST parameters of the hand largely overlaps with those of thoracic areas, except for vibration detection threshold. Our data confirm this opinion, but also demonstrate that there are some other QST parameters (eg, TSL, wind-up ratio; see [Supplementary Fig. S2](#)) differing from the normative data of the hand's dorsum compared to the thoracic area. Finally, QST data of the dorsum of the hand were compared with those of the control subjects as well as with the normative data [15].

For assessment of laser stimulation, we considered the rate of detected laser stimuli (laser detection rate: LDR) in both test areas (AS and CS) separately. LDR was expressed as the number of perceived laser stimuli relative to the total number of laser stimuli applied to the particular test site.

One-way analysis of variance (ANOVA) was performed for group comparisons of parametric data. Kolmogorov-Smirnov test was conducted for analysis of nonparametric data and Wilcoxon signed-rank test for paired comparison of nonparametric data. In order to assess the diagnostic performance of thermode and laser stimulation, we performed a receiver-operator characteristic (ROC) analysis. Area under the ROC curve (AUC) was computed to evaluate which of the parameters would best predict diagnostic group classification (PHN group vs control group). Additionally, values of sensitivity and specificity were determined for the relevant thermal parameters by calculating the respective diagnostic

cutoff values indicating sensory loss (mean  $\pm$  1.69 SD of control group). We considered values of  $P < 0.05$  to be statistically significant. All statistical calculations were carried out using IBM SPSS Statistics 19 (IBM, Armonk, NY, USA).

### 3. Results

#### 3.1. Patients

Patients' demographic and clinical data are presented in Table 1. All patients ( $n = 16$ ) were diagnosed suffering from unilateral PHN, involving thoracic segments in 13 patients as well as lumbar segments in 3 patients. The mean duration of PHN pain ( $\pm$ SD) was  $24.8 \pm 19.8$  months (range 3–66 months). Patients' retrospective rating of average pain ( $\pm$ SD) during the past month ranged from 1 to 10 cm on the VAS (mean  $3.5 \pm 2.5$ ). Most PHN patients reported having received antiviral medication during the acute HZ period. According to Beck Depression Inventory scores, 2 patients showed signs of a clinically meaningful depression (scores of 25 and 26; [13]). However, when these 2 subjects were excluded, our main results were not affected significantly. For statistical power reasons, these patients and their matched control subjects were kept in all further analyses. Healthy controls neither reported ongoing pain nor did they take any exclusion-provoking medication.

#### 3.2. Data on thermal QST

PHN patients revealed significantly higher values for WDT in the PHN-affected segment (AS) than controls [mean:  $WDT_{PHN} = 4.47^\circ\text{C}$  vs  $WDT_{CG} = 2.72^\circ\text{C}$ ; ANOVA:  $F(1,30) = 7.682$ ;  $P < 0.01$ ]. All other group comparisons of thermal QST parameters at the trunk did not yield significant differences (Fig. 1). However, a significant difference between PHN patients and control subjects was detected for cold pain threshold (CPT) at the dorsum of the hand (Mean:  $CPT_{PHN} = 18.94^\circ\text{C}$  vs  $CPT_{CG} = 7.8^\circ\text{C}$ ; Kolmogorov-Smirnov test  $D = 1.716$ ;  $P < 0.006$ ) (see Supplementary Fig. S3).

#### 3.3. Data on stimulation of tiny skin areas

No significant differences were detected when comparing reaction times to visual stimuli in order to control for reaction time slowing due to a change in vigilance over the course of the experiment.

Using stimulation of tiny skin areas, PHN patients detected significantly fewer laser stimuli in the neuralgia-affected body segment than controls [median:  $LDR_{PHN} = 56\%$  vs  $LDR_{CG} = 92\%$ ; ANOVA:  $F(1,30) = 27.56$ ;  $P < 0.001$ ]. Likewise, patients' LDR were also significantly diminished in the control segment (CS) as compared to control subjects (median:  $LDR_{PHN} = 63\%$  vs  $LDR_{CG} = 91\%$ ; Kolmogorov-Smirnov test;  $D = 2.121$ ;  $P < 0.001$ ). Patients' detection rates of laser stimuli did not significantly differ between the AS and the CS (median:  $LDR_{AS} = 56\%$  vs  $LDR_{CS} = 63\%$ ; Wilcoxon signed-rank test;  $W = -1.190$ ;  $P < 0.234$ ). Fig. 2 illustrates the relative percentage of perceived stimuli and the errors (reaction times  $< 300$  ms or  $> 2500$  ms) of patients and controls.

#### 3.4. Individual deviations from standard normal distribution

##### 3.4.1. QST in the PHN-affected segment

The frequencies of sensory abnormalities are plotted in Supplementary Fig. S1 for each QST parameter and LDR. Overall, we observed 44 abnormal z scores ( $< -1.96$  or  $> 1.96$ ) out of 208 z scores (21.1%) in AS of PHN patients compared to the standard normal distribution of control subjects (Supplementary Table S1). Signs of sensory loss were primarily encountered in nonnociceptive QST parameters. In 37.5% of the patients, we detected at least

one sign of thermal sensory loss, that is, TSL ( $n = 5$ ), CDT ( $n = 4$ ), and WDT ( $n = 3$ ). As shown in Supplementary Table S1, PHN patients had normal ( $n = 14$ ) or significantly lowered ( $n = 2$ ) HPT. No abnormal z score was observed in CPT.

Notably, 50% of the patients showed DMA ( $n = 8$ ). In particular, according to the individual values of MDT, 11 patients were characterized by the presence of tactile hypoesthesia.

##### 3.4.2. QST in the area contralateral and homosegmental to the affected site (control segment)

In total, we detected 25 abnormal z scores out of 208 z scores (12%; see Supplementary Table S2). Patients' CS was predominantly characterized by sensory loss. Concerning thermal parameters, sensory loss was observed in WDT ( $n = 3$ ) and TSL ( $n = 1$ ). One patient showed a sensory gain in WDT. No abnormal values were detected for either CPT or HPT.

Nine patients had elevated values of MDT (tactile hypoesthesia), and 5 patients showed evidence of DMA (31.2%). Supplementary Table S2 contains the individual z scores of patients for the control skin area.

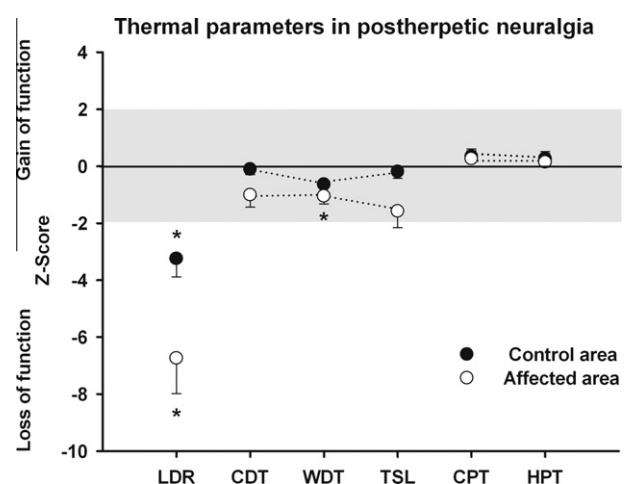
##### 3.4.3. QST at the dorsum of the hand on the affected side of the body (remote area)

Thirty-two abnormal z scores were detected at the dorsum of the hand of PHN patients (15%; see Supplementary Table S3). In 37.5% of the PHN patients, we found signs of nociceptive thermal sensory gain; in HPT ( $n = 6$ ) and CPT ( $n = 2$ ). Only 2 patients were characterized by sensory loss in CDT.

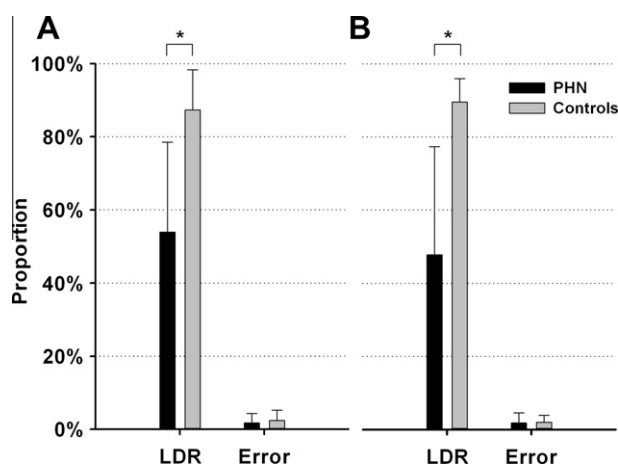
Four patients showed signs of tactile hypoesthesia as indicated by MDT.

##### 3.4.4. Laser stimulation of tiny skin areas

In the affected segment, 75% of the patients ( $n = 12$ ) had significantly lowered detection rates of laser stimuli (Supplementary Table S1). Likewise, up to 69% of patients ( $n = 11$ ) also showed abnormal z scores for LDR in the control segment (Supplementary Table S2). In 4 patients (Cases 5, 8, 13, 16), we did not observe abnormal z scores for LDR in CS and AS.



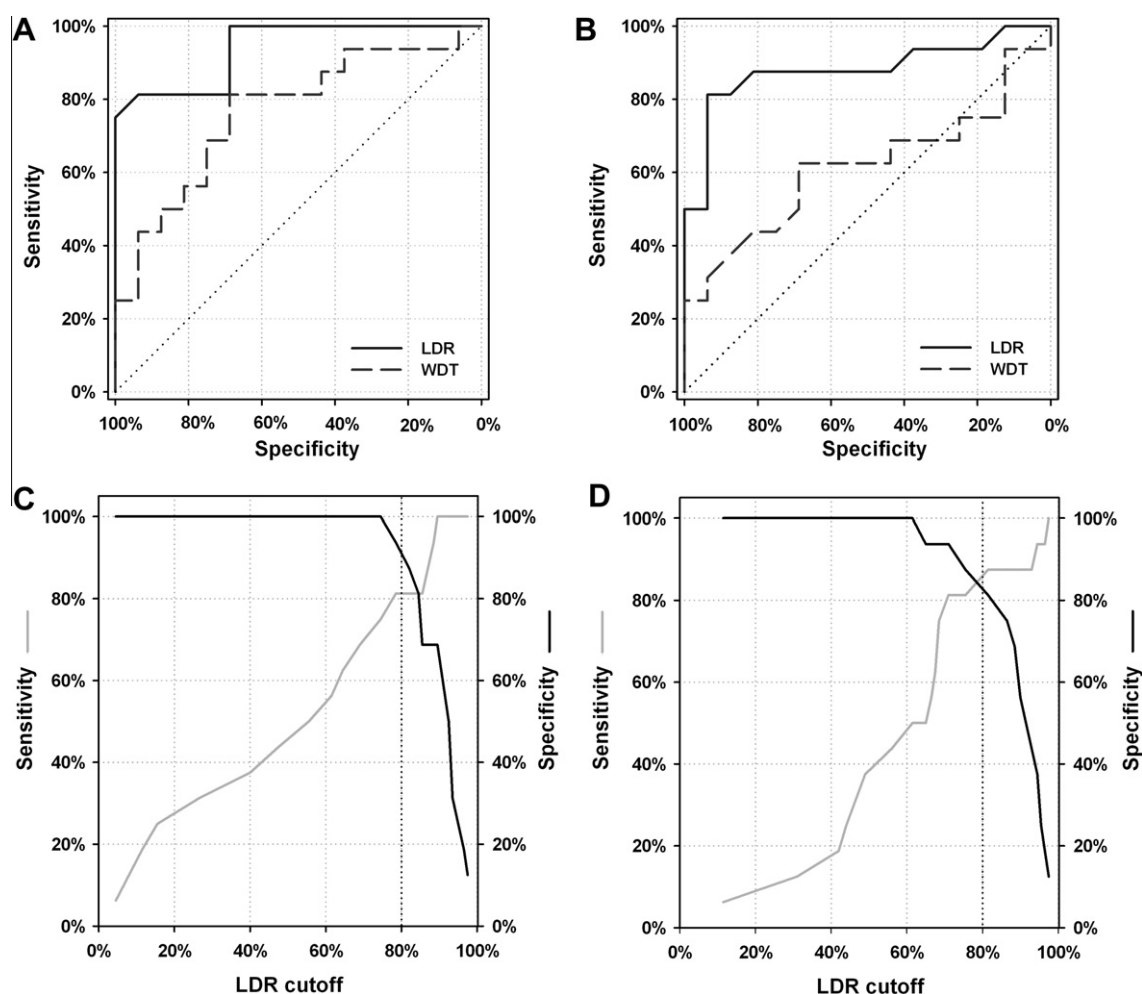
**Fig. 1.** Z-transformed thermal parameters of postherpetic neuralgia (PHN) patients (mean  $\pm$  SEM [error bars]) in the control area (filled circles) and the neuralgia-affected area (open circles) vs corresponding areas of healthy matched controls (midline indicates mean of control group). A significant group comparison is indicated by an asterisk either above (control area) or below (affected area) of the corresponding circle. Gray zone: 95% confidence interval. Loss of function: reduced sensitivity compared to control subjects. LDR, laser detection rate; CDT, cold detection threshold; WDT, warm detection threshold; TSL, thermal sensory limen; CPT, cold pain threshold; HPT, heat pain threshold.



**Fig. 2.** Proportion (mean  $\pm$  1 SD [indicated by error bars]) of responses to tiny skin stimuli applied to the neuralgia-affected area (A) and the control skin-area (B) of postherpetic neuralgia (PHN) patients (black bar) and healthy controls (gray bar). LDR, laser detection rate (A $\delta$ - and C-fiber-related reaction times [RTs]; 300 < RT < 2500 ms); Error, RTs faster than 300 ms or slower than 2500 ms.

### 3.4.5. Comparison of thermal QST parameters with laser heat stimulation of tiny skin areas (LTA)

Diagnostic performance of thermal QST (contact stimulation) and laser stimulation was computed to predict group membership. The ROC analysis substantiated the high predictive value of LDR for group classification (Fig. 3). AUC of LDR was larger compared to all parameters of contact stimulation, both in AS ( $AUC_{LDR} = 0.939$ ,  $P < 0.001$ ) and CS ( $AUC_{LDR} = 0.881$ ,  $P < 0.001$ ), respectively. In the affected area, only WDT and TSL performed well as group classifiers ( $AUC_{WDT} = 0.766$ ,  $P = 0.01$ ;  $AUC_{TSL} = 0.738$ ,  $P = 0.022$ ). A summary of the ROC analysis of all thermal parameters is provided in Table 2. Additionally, we performed ROC analysis of thermal QST parameters, which were first referenced to normative data of the dorsum of the hand [15]. Diagnostic performance of thermal parameters, however, was not improved by alternative referencing (Supplementary Table S4). Furthermore, we calculated aggregated scores of thermal QST parameters: (1) nonnociceptive (CDT, WDT, TSL); (2) nociceptive (CPT, HPT); and (3) a combination of both. However, overall performance of aggregated scores did not exceed those of single parameters (Table 2). Values of sensitivity and specificity of LDR, WDT, and TSL are specified in Table 2.



**Fig. 3.** ROC (receiver-operator characteristics) depicting the accuracy of laser stimulation (LDR, laser detection rate) and thermode stimulation (WDT, warm detection threshold) to predict group membership (postherpetic neuralgia [PHN] group vs control group). For reasons of clarity, only the best performing thermal QST parameter (WDT) in the neuralgia-affected segment (AS) and the control segment (CS) was chosen for illustration. (A) ROCs for LDR (solid line) and WDT (dashed line) in the AS. Area under ROC curve (AUC) was 0.939 ( $P < 0.001$ ) for LDR and 0.766 ( $P = 0.01$ ) for WDT in AS. (B) ROCs for LDR (solid line) and WDT (dashed line) in the CS. Area under ROC curve (AUC) was 0.881 ( $P < 0.001$ ) for LDR and 0.615 ( $P = 0.266$ ) for WDT in CS. A completely random group classification would result in an ROC that perfectly follows the diagonal (light gray dotted line). Values of sensitivity and specificity of LDR in dependence of different cutoff values are plotted for AS in (C) and for CS in (D). Vertically dashed line in (C) and (D) indicates chosen cutoff value (80%, mean  $- 1.69$  SD of controls' LDR in CS and AS; see Table 2).

**Table 2**  
Diagnostic performance of single thermal QST parameters (thermode stimulation), aggregated scores of QST parameters ( $\Sigma$ ), and laser stimulation in the PHN affected and the contralateral segment to predict group membership.

	PHN affected segment		Contralateral segment	
	AUC	P-value	AUC	P-value
<i>Thermode</i>				
CDT	0.70 [0.51–0.89]	0.052	0.55 [0.34–0.75]	0.651
WDT	0.77 [0.60–0.93]	0.010 <sup>a</sup>	0.62 [0.41–0.82]	0.266
TSL	0.74 [0.56–0.92]	0.022 <sup>a</sup>	0.56 [0.36–0.76]	0.572
CPT	0.55 [0.35–0.75]	0.642	0.56 [0.36–0.77]	0.559
HPT	0.54 [0.34–0.75]	0.678	0.58 [0.37–0.78]	0.462
$\Sigma$				
(1) CPT, HPT	0.55 [0.35–0.76]	0.624	0.61 [0.41–0.80]	0.309
(2) CDT, TSL, WDT	0.76 [0.59–0.93]	0.013 <sup>a</sup>	0.60 [0.40–0.80]	0.337
(1 + 2)	0.65 [0.45–0.84]	0.163	0.52 [0.32–0.73]	0.821
<i>Laser</i>				
LDR	0.94 [0.86–1.00]	<0.001 <sup>a</sup>	0.88 [0.75–1.00]	<0.001 <sup>a</sup>
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
<i>Cut-off value</i>				
LDR (80%)	81% [54–96%]	90% [66–99%]	86% [62–98%]	82% [54–96%]
WDT (4.3°C)	44% [20–70%]	88% [62–98%]	25% [7–52%]	100% [79–100%]
TSL (12.9°C)	38% [15–65%]	88% [62–98%]	12% [2–38%]	94% [70–100%]

PHN, postherpetic neuralgia; AUC, Area under ROC (receiver-operator characteristic) curve; CDT, cold detection threshold; CPT, cold pain threshold; WDT, warm detection threshold; TSL, thermal sensory limen; HPT, heat pain threshold; LDR, laser detection rate.

Note that neither aggregated thermal detection thresholds (1) nor aggregated thermal pain thresholds (2) nor a combination of both (1 + 2) improved the performance of QST parameters significantly.

Numbers in brackets refer to 95% confidence intervals.

<sup>a</sup> Statistically significant value.

## 4. Discussion

We assessed the diagnostic performance of LTA in comparison to thermal QST parameters in 16 PHN patients. Compared to healthy controls, 12 of 16 patients were characterized by a marked impairment to recognize laser stimuli applied to the PHN-affected area, and 11 of 16 patients showed a similar impairment on the contralateral site. Thermal QST parameters detected signs of sensory loss in only 6 of 16 patients in the AS and 4 of 16 in CS. Our data show that LTA better discriminates between PHN patients and control subjects than any thermal QST parameter. Therefore, LTA might be an additional useful tool to QST for the identification of small-fiber damage in PHN patients.

### 4.1. Sensory abnormalities detected with laser heat stimulation of tiny skin areas (LTA)

PHN patients of our study recognized significantly fewer laser stimuli applied to the PHN-AS and the contralateral homologue segment (CS) than control subjects. Our LTA method [35] employs a single hole with an area of  $\approx 0.1 \text{ mm}^2$ , through which only very few epidermal fibers, predominantly C fibers, are being stimulated. Our results suggest that PHN patients have a reduced number of epidermal C- (and A $\delta$ -) fiber afferents, supporting previous reports on small-fiber neuropathy in PHN based on a reduced density of epidermal neurites in the PHN-affected skin [19,30] and a significant loss of polymodal C-fiber function [3]. However, loss of fiber density is not exclusively confined to the painful area. Oaklander et al. [20] observed, on average, a 50% drop of small-fiber innervation in the clinically asymptomatic CS. Our results point to the same direction since our PHN patients demonstrated a substantially lower rate of detected laser stimuli (LDR) when stimuli were applied to the CS, as compared to controls. Moreover, using selective C-fiber stimulation, Truini et al. [32] found significantly reduced amplitudes of laser-evoked potentials (LEP) in patients with trigeminal PHN when stimulated in AS, compared to the CS. LEPs to C-fiber input (C-LEPs) were reduced in magnitude rather than delayed, suggesting degeneration instead of demyelination

[33]. Besides C-LEPs, small-fiber integrity can be neurophysiologically assessed by means of LEPs to A $\delta$ -fiber activation [7]. Studying A $\delta$ -LEPs in 40 PHN patients, Truini et al. [33] reported higher laser perceptive thresholds in the neuralgia-affected dermatome compared to CS. Additionally, 65% of the patients had absent A $\delta$ -LEPs in the affected segment, indicating degeneration.

The strong reduction of LDR in CS is one of the surprising results of this study. Oaklander et al. [20] identified a substantial decline of small-fiber endings in the epidermis of the CS of PHN patients. The relation between AS and CS was in the range of 1:3, indicating a stronger reduction of small epidermal fibers within AS vs CS. In our study, the ratio of LDR within AS vs CS is about 5:6 (Fig. 2); that is, the perception of the laser stimuli on the CS is nearly as strongly impaired as on the neuralgia-affected site. Unfortunately, we do not have data on skin biopsy to link LDR to epidermal fiber density. However, LDR is a perception rate, so several additional factors might contribute to this result, including, for example, central inhibition and differences in the distribution of attentional resources. Moreover, PHN can affect nerve roots up to the dorsal horn level. So direct inflammatory processes that reach the contralateral spinal cord may also contribute to the increase of sensory loss in the so called “unaffected control areas” of PHN patients.

### 4.2. Sensory abnormalities detected with quantitative sensory testing (QST)

PHN patients demonstrated a significantly decreased sensitivity to warm stimuli (WDT) in AS compared to controls, which suggests warm hypoesthesia. Since WDT is primarily mediated by C fibers and requires large spatial summation [36], elevated thresholds point to peripheral neuronal damage of C fibers, central inhibition, or disturbance of information carried by this fiber population [16,19,20]. Maier et al. [16] explored sensory abnormalities in patients with different neuropathic pain syndromes, including 72 PHN patients. Their PHN patients showed thermal sensory loss as exhibited by reduced scores of WDT (52.8%), TSL (55.6%), and CDT (62.5%). However, our QST results revealed less negative sensory signs in nonnociceptive thermal parameters, ranging from



18.8% (WDT), to 25% (CDT), to 31.2% (TSL). This discrepancy may be due to different patient collectives regarding age and disease severity. About 60% of the PHN patients in the Maier et al. study were older than 70 years ( $70 \pm 10$ ), compared to 12.5% in our study ( $60 \pm 10$ ). Elderly patients are predisposed to larger dermatomal eruptions and nerve damage, which are related to declining cell-mediated immunity [9]. Thus, the higher incidence of thermal sensory loss in the Maier et al. study [16] may be partly due to older patients having more severe nerve damage. Additionally, both studies also differed with respect to normalization of QST values (see Section 2).

Also, we found signs of sensory gain for CPT at the dorsum of the hand. This result indicates heterosegmental changes in PHN, too. It is likely that CPT decrease is the result of central sensitization.

Apart from thermal QST parameters, we found several other changes in the QST parameters that closely resemble data of Maier et al. [16]. They are discussed in the [Supplementary materials \(Appendix A\)](#).

#### 4.3. Comparison of thermal sensory abnormalities detected with LTA and QST

Regarding thermal sensory impairments, results of LTA and QST were congruent for 6 patients in AS (37.5%) and 4 patients in CS (25%). LTA was more sensitive to small-fiber loss in PHN patients than any single thermal QST parameter obtained for AS and CS. These results may be partly explained by thermode size. It has been shown that large thermodes ( $30 \times 30 \text{ mm}^2$ ) are less sensitive than small thermodes ( $3 \times 3 \text{ mm}^2$ ) to detect heat pain dysfunction in a capsaicin model of epidermal nerve fiber loss [14]. A large thermode generates stronger spatiotemporal summation by exciting remaining nerve fibers as well as their distal endings in the dermis due to a greater transfer of thermal energy to deeper tissues [14]. Since loss of small fibers is generally less severe in the CS of PHN patients, the residual epidermal fibers might be sufficient to yield normal thermal QST parameters. This could explain the lower sensitivity and specificity of WDT in CS compared to AS, since we applied a standard thermode with a size of  $30 \times 30 \text{ mm}^2$ . In turn, stimulation of smaller skin areas was shown being more sensitive than thermode stimulation [6,11,26] and standard neurological test procedures assessing sensory reinnervation [25]. LTA could even be more sensitive in detecting fiber deficits since it merely excites a few afferent fibers.

Although sensory loss is frequent in PHN, 4 patients remained within the 95% confidence interval of undisturbed perception for LDR and thermal QST parameters in the AS. This is in line with previous studies that also identified few patients with reduced C- and A $\delta$ -fiber density, and without loss of thermal sensory function [30]. Pain may arise due to abnormally hyperactive cutaneous nociceptors, that is, “irritable nociceptor” [10]. Massive and extended conditioning of C-nociceptor input produces dramatic changes in the central nervous system, which might lead to a prolonged and increased response of dorsal horn neurons (central sensitization) to nonnoxious somatosensory stimuli (DMA) and to noxious stimuli [10]. In accordance with these considerations, 3 of 4 patients with preserved thermal function showed DMA; 2 patients also demonstrated signs of sensitization for cold or heat pain thresholds. These results corroborate the assumption that some patients may have neuropathic pain due to irritable nociceptors.

#### 4.4. Limitations

First, our results are limited due to the small sample size. Second, for ethical reasons, we did not request the PHN patients to refrain from their daily pain medication. Most of our patients were

on some type of pain medication to provide pain relief. However, medication was present during both measurements (ie, QST and LTA). Thus, the main result of a higher sensitivity of LTA as compared to thermal QST remains valid, at least for medicated patients. Third, the experiment was already long, so we decided not to perform LTA at the dorsum of the hand. Future studies should include LTA at a heterosegmental site. Fourth, we collected no direct measure of deafferentation. Hence, future studies should address the relationship between biopsy data and behavioral responses to LTA in a larger sample of patients.

#### 4.5. Conclusion

In summary, our study shows that patients with PHN were severely impaired to recognize laser stimuli applied to tiny areas of the neuralgia-affected and contralateral nonaffected skin. Additionally, the heterogeneity of QST abnormalities affirms different pain mechanisms in PHN, as indicated by other studies. The overall diagnostic performance of LTA was higher compared to thermal QST parameters for the detection of small-fiber loss in PHN. Thus, LTA is suggested to represent a useful additional or complementary diagnostic tool for the determination of pathophysiological mechanisms underlying neuropathic pain in patients with PHN.

#### Conflict of interest statement

All authors declare no conflict of interests.

#### Acknowledgements

This research was partly funded by the IZKF (Interdisciplinary Centre of Clinical Research) of the Friedrich Schiller University Jena and the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF: 01GQ0703 and 01EC1003B).

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2012.04.029>.

#### References

- [1] Arendt-Nielsen L, Chen ACN. Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. *Neurophysiol Clin* 2003;33: 259–68.
- [2] Bachmann CG, Rolke R, Scheidt U, Stadelmann C, Sommer M, Pavlovic G, Happe S, Treede RD, Paulus W. Thermal hypoaesthesia differentiates secondary restless legs syndrome associated with small fibre neuropathy from primary restless legs syndrome. *Brain* 2010;133:762–70.
- [3] Baron R, Saguer M. Postherpetic neuralgia. Are C-nociceptors involved in signalling and maintenance of tactile allodynia? *Brain* 1993;116:1477–96.
- [4] Baron R, Saguer M. Mechanical allodynia in postherpetic neuralgia: evidence for central mechanisms depending on nociceptive C-fiber degeneration. *Neurology* 1995;45:S63–5.
- [5] Bragard D, Chen AC, Plaghki L. Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO<sub>2</sub> laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. *Neurosci Lett* 1996;209:81–4.
- [6] Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Sole J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain* 2011;152:410–8.
- [7] Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17:1010–8.
- [8] Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmaier KE, Stacey BR, Tying SK, van Wijck AJ, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44:S1–S26.
- [9] Dworkin RH, Nagasako EM, Johnson RW, Griffin DRJ. Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:834–9.

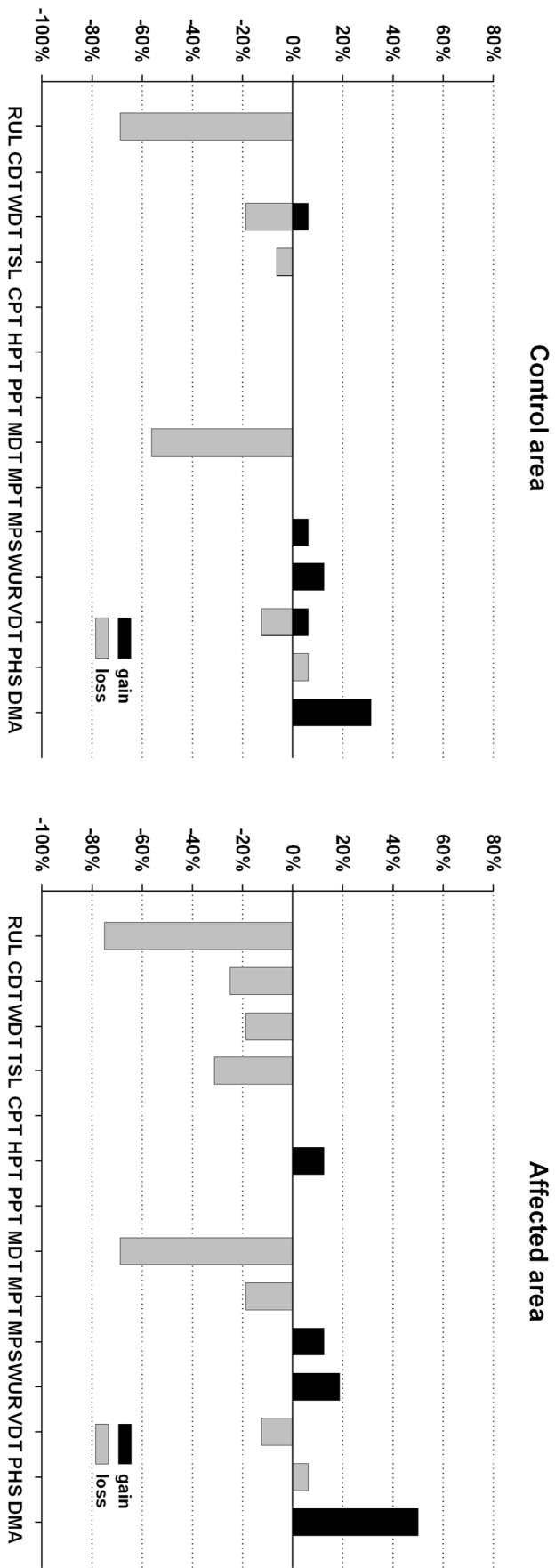
- [10] Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998;5:209–27.
- [11] Geber C, Baumgartner U, Fehrer M, Vogt T, Birklein F, Treede RD. Comparison of LEP and QST and their contribution to standard sensory diagnostic assessment of spinal lesions: a pilot study. *Neurol Sci* 2011;32:401–10.
- [12] Haanpää M, Laippala P, Nurmikko T. Allodynia and pinprick hypesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:50–8.
- [13] Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (BDI) [German]. Göttingen: Hogrefe; 1995.
- [14] Khalili N, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Simone DA. Influence of thermode size for detecting heat pain dysfunction in a capsaicin model of epidermal nerve fiber loss. *Pain* 2001;91:241–50.
- [15] Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tolle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010;151:598–605.
- [16] Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uceyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010;150:439–50.
- [17] Messlinger K. Functional morphology of nociceptive and other fine sensory endings (free nerve endings) in different tissues. *Prog Brain Res* 1996;113:273–98.
- [18] Nagel B, Gerbershagen HU, Lindena G, Pfingsten M. Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire. *Schmerz* 2002;16:263–70.
- [19] Oaklander AL. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles. *Pain* 2001;92:139–45.
- [20] Oaklander AL, Romans K, Horasek S, Stocks A, Hauer P, Meyer RA. Unilateral postherpetic neuralgia is associated with bilateral sensory neuron damage. *Ann Neurol* 1998;44:789–95.
- [21] Ochoa J, Mair WGP. Normal sural nerve in man. I. Ultrastructure and numbers of fibres and cells. *Acta Neuropathol* 1969;13:197–216.
- [22] Opsommer E, Weiss T, Miltner WH, Plaghki L. Scalp topography of ultralate (C-fibres) evoked potentials following thulium YAG laser stimuli to tiny skin surface areas in humans. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1868–74.
- [23] Opsommer E, Weiss T, Plaghki L, Miltner WH. Dipole analysis of ultralate (C-fibres) evoked potentials after laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in humans. *Neurosci Lett* 2001;298:41–4.
- [24] Plaghki L, Mouraux A. How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Neurophysiol Clin* 2003;33:269–77.
- [25] Quante M, Lorenz J, Vesper M, Bretschneider B, Schmelzle R, Bromm B. Sensory reinnervation of myocutaneous flaps revealed by infrared laser evoked sensations and brain potentials. *Neurorehab Neural Re* 2003;17:58–65.
- [26] Ruge M, Van Acker N, Knaapen MW, Timmers M, Streffer J, Hermans MP, Sindic C, Meert T, Plaghki L. Asymptomatic small fiber neuropathy in diabetes mellitus: investigations with intraepidermal nerve fiber density, quantitative sensory testing and laser-evoked potentials. *J Neurol* 2011;258:1852–64.
- [27] Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231–43.
- [28] Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006;10:77–88.
- [29] Rowbotham MC, Fields HL. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain* 1996;119:347–54.
- [30] Rowbotham MC, Yosipovitch G, Connolly MK, Finlay D, Forde G, Fields HL. Cutaneous innervation density in the allodynic form of postherpetic neuralgia. *Neurobiol Dis* 1996;3:205–14.
- [31] Treede RD, Lorenz J, Baumgartner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 2003;33:303–14.
- [32] Truini A, Galeotti F, Haanpää M, Zucchi R, Albanesi A, Biasiotto A, Gatti A, Cruccu G. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain* 2008;140:405–10.
- [33] Truini A, Haanpää M, Zucchi R, Galeotti F, Iannetti GD, Romaniello A, Cruccu G. Laser-evoked potentials in post-herpetic neuralgia. *Clin Neurophysiol* 2003;114:702–9.
- [34] Weiss T, Miltner WHR. Double stimulation of tiny skin areas changes reaction times to A- and C-fiber activations considerably. *J Psychophysiol* 2006;20:127.
- [35] Weiss T, Straube T, Boettcher J, Hecht H, Spohn D, Miltner WH. Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C- and Aδ-fibers. *Neuroimage* 2008;41:1372–81.
- [36] Yarnitzky D, Ochoa J. Differential effect of compression-ischaemia block on warm sensation and heat-induced pain. *Brain* 1991;114:907–13.

## SUPPLEMENTAL DATA

Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to  
quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia

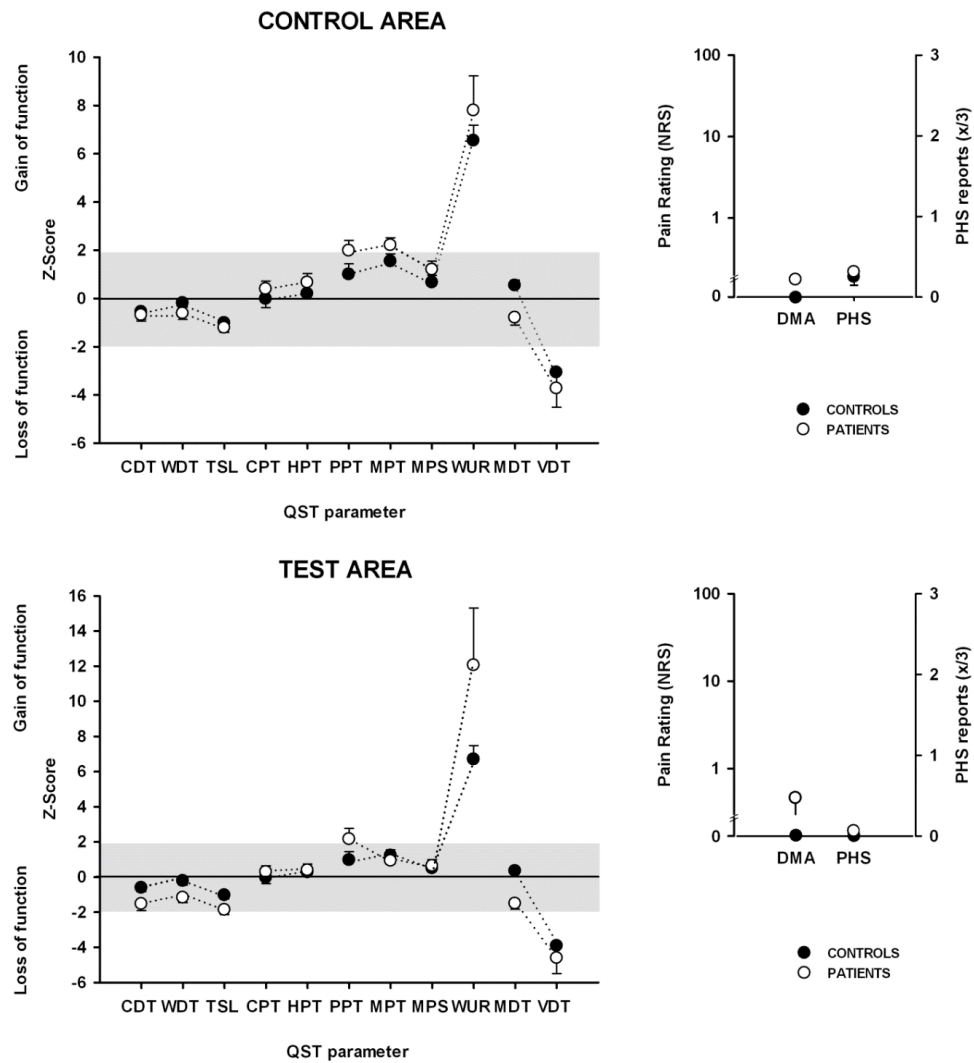
Marcel Franz, Dorothee Spohn, Alexander Ritter , Roman Rolke, Wolfgang H.R. Miltner,  
Thomas Weiss

Status: Veröffentlicht in *PAIN* (2012), 153: 1687–1694.

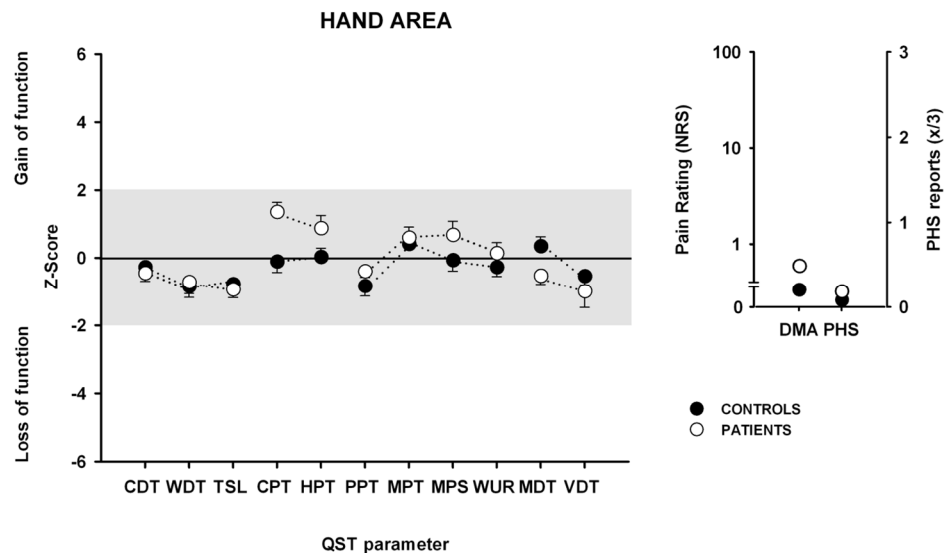


*Supplementary Figure 1:* Frequencies of sensory abnormalities (individual z-scores < -1.96 or > 1.96) in the control area and the affected area of PHN patients. The x-axis shows RUL (rate of unperceived laser stimuli) and 13 QST parameters. The y-axis indicates the percentage of patients (n=16) presenting with abnormal values (outside the 95 % confidence interval of the control group). Sensory signs of gain (z-scores > 1.96) are plotted upwards and signs of loss (z-scores < -1.96) downwards





*Supplementary Figure 2: QST profiles of PHN patients and healthy controls. Data are z-transformed with respect to the reference data of the German Research Network on Neuropathic Pain using the respective normative values of the hand area. Note that the reference data are obtained from stimulations of the hand's dorsum while our control subjects and the PHN patients were measured at the trunk (see discussion section).*



*Supplementary Figure S3:* QST profiles of the hand area (remote area) in PHN patients and healthy controls. Data are z-transformed with respect to the reference data of the German Research Network on Neuropathic Pain using the respective normative values of the hand area. Note that the reference data are obtained from stimulations of the hand's dorsum while our control subjects and the PHN patients were measured at the trunk (see discussion section).

Supplementary Table 1:

Individual z-scores of PHN patients in RUL and 13 QST parameters in AS compared to the standard normal distribution of control subjects in TS

Patient	RUL	CDT	WDT	TSL	CPT	HPT	PHS	PPT	MDT	MPT	MPS	DMA	WUR	VDT
1	<b>-12,30<sup>a</sup></b>	<b>-4,34</b>	-1,36	<b>-8,65</b>	-0,86	-0,40	-0,25	-0,08	<b>-3,60</b>	0,21	-0,42	-0,25	0,99	<b>-2,88</b>
2	<b>-8,93</b>	-1,24	<b>-2,81</b>	<b>-2,98</b>	-0,86	-1,19	<b>3,75</b>	-0,21	0,81	-0,15	-0,18	-0,25	-0,71	1,32
3	<b>-4,44</b>	0,39	0,31	0,28	1,76	0,61	-0,25	1,03	<b>-3,39</b>	-0,15	<b>1,99</b>	-0,25	-0,08	-0,91
4	<b>-3,32</b>	-1,96	<b>-3,13</b>	<b>-2,21</b>	-0,20	-1,28	-0,25	-0,38	<b>-3,92</b>	<b>-2,05</b>	0,20	<b>38,62</b>	<b>7,40</b>	-0,91
5	-0,75	-0,03	-1,39	-0,18	1,66	0,76	-0,25	0,72	-1,07	-0,15	-0,57	-0,25	<b>4,30</b>	-0,44
6	<b>-12,62</b>	<b>-2,51</b>	-0,76	<b>-2,67</b>	-0,86	-1,16	-0,25	1,15	<b>-2,55</b>	1,59	-1,23	<b>8,71</b>	-0,69	1,92
7	<b>-14,86</b>	-0,89	0,15	-1,28	1,49	1,77	-0,25	-0,55	<b>-2,65</b>	-0,08	0,32	<b>32,38</b>	0,73	-0,24
8	-1,23	1,70	-0,89	-0,01	-0,86	0,22	-0,25	0,43	<b>-3,71</b>	-0,08	0,05	<b>14,89</b>	<sup>b</sup>	1,22
9	<b>-12,30</b>	<b>-4,21</b>	<b>-2,23</b>	<b>-4,30</b>	-0,86	-0,26	-0,25	0,53	<b>-6,24</b>	<b>-3,07</b>	-0,01	<b>31,07</b>	-0,13	0,09
10	<b>-12,62</b>	<b>-2,48</b>	-0,51	-0,64	-0,70	0,42	-0,25	1,10	<b>-3,18</b>	<b>-2,99</b>	-1,17	-0,25	<b>9,04</b>	<b>-2,58</b>
11	<b>-4,44</b>	0,24	-0,74	0,95	0,48	<b>1,99</b>	-0,25	1,90	0,72	-0,66	-0,17	-0,25	<sup>b</sup>	-0,78
12	<b>-7,81</b>	-0,60	-1,10	-1,14	-0,86	-1,23	-0,25	1,09	-0,97	-1,10	-0,60	-0,25	-1,03	0,76
13	-0,59	1,18	1,24	0,92	1,35	-0,30	-0,25	0,10	-1,49	0,50	0,90	<b>30,26</b>	-0,08	1,92
14	<b>-4,60</b>	-0,40	-1,29	-0,87	1,38	<b>2,39</b>	-0,25	1,36	<b>-3,81</b>	1,81	<b>2,43</b>	<b>54,88</b>	-1,04	-0,94
15	<b>-6,68</b>	-0,27	-1,79	-0,66	1,71	-1,15	-0,25	0,90	<b>-3,50</b>	1,45	-1,27	-0,25	0,20	-1,68
16	-0,27	-0,62	-0,42	-1,61	0,47	1,18	-0,25	0,27	<b>-2,55</b>	0,43	1,36	<b>18,41</b>	-0,51	-1,31

AS = PHN affected segment; TS = testing segment (control's homologue of patient's affected area); CDT = cold detection threshold; WDT = warm detection threshold; TSL = thermal sensory limen; CPT = cold pain threshold; HPT = heat pain threshold; PPT = pressure pain threshold; MPT = mechanical pain threshold; MPS = mechanical pain sensitivity; WUR = wind-up ratio; MDT = mechanical detection threshold; VDT = vibration detection threshold; DMA = dynamic mechanical allodynia; PHS = paradoxical heat sensation

<sup>a</sup> z-scores > 1,96 or < -1,96 standard deviations of the mean of healthy control subjects are marked bold. Positive values indicate sensory gain, negative values indicate sensory loss.

<sup>b</sup> Windup ratio in AS could not be tested in these patients because it was experienced as extremely painful during demonstration.

Supplementary Table 2:

Individual z-scores of PHN patients in RUL and 13 QST parameters in CS compared to the standard normal distribution of control subjects in TS

Patient	RUL	CDT	WDT	TSL	CPT	HPT	PHS	PPT	MDT	MPT	MPS	DMA	WUR	VDT
1	-1,56	-0,38	0,99	<b>-2,17</b>	-0,80	-0,19	<b>3,03</b>	-0,08	<b>-2,04</b>	0,65	-0,29	-0,25	-0,33	<b>-3,29</b>
2	<b>-2,08*</b>	1,25	-0,81	0,27	1,69	1,17	-0,43	-0,21	1,90	1,03	0,30	-0,25	-1,16	0,68
3	<b>-2,29</b>	0,73	0,82	0,80	0,86	-0,38	-0,43	1,03	-1,72	0,65	<b>2,43</b>	-0,25	-0,50	-0,34
4	<b>-2,40</b>	-1,25	-1,33	-0,75	-0,80	-0,95	-0,43	-0,38	<b>-2,55</b>	-1,88	0,27	<b>36,17</b>	<b>3,27</b>	-0,38
5	-1,35	0,99	1,17	1,36	1,44	1,24	1,30	0,72	-1,10	-0,04	-0,01	-0,25	<b>4,50</b>	-1,10
6	<b>-4,90</b>	-0,23	<b>-2,30</b>	-0,61	-0,80	-1,16	1,30	1,15	<b>-4,21</b>	0,80	0,87	-0,25	-1,18	1,77
7	<b>-9,27</b>	0,32	-1,17	-1,18	-0,22	0,55	-0,43	-0,55	<b>-3,28</b>	1,10	1,37	-0,25	1,06	0,23
8	-1,56	0,24	-0,87	0,09	-0,80	-0,46	-0,43	0,43	<b>-2,35</b>	-0,50	-0,98	<b>2,53</b>	-0,60	1,71
9	<b>-5,00</b>	-1,64	-1,84	-1,82	-0,76	0,44	-0,43	0,53	<b>-2,76</b>	-0,73	0,78	-0,25	-0,26	-0,50
10	<b>-4,90</b>	-0,36	0,66	0,56	1,60	1,36	-0,43	1,10	-1,31	1,64	-1,68	-0,25	0,95	<b>-2,77</b>
11	<b>-3,13</b>	-0,27	-0,84	0,31	1,47	1,91	-0,43	1,90	-1,21	-0,35	-1,31	-0,25	0,69	-1,13
12	<b>-6,77</b>	-0,14	-1,11	-0,31	-0,80	-0,73	-0,43	1,09	0,54	1,10	0,41	-0,25	0,03	-0,11
13	0,52	0,16	<b>2,17</b>	0,67	-0,16	0,58	-0,43	0,10	-1,21	1,03	1,56	<b>9,54</b>	-0,52	<b>1,97</b>
14	<b>-4,79</b>	0,35	<b>-2,77</b>	-0,55	1,32	0,91	-0,43	1,36	<b>-2,35</b>	1,49	1,96	<b>16,50</b>	-1,12	-1,55
15	<b>-3,02</b>	-0,78	<b>-3,10</b>	0,27	1,10	-1,21	-1,30	0,90	<b>-2,14</b>	1,49	-0,42	-0,25	0,03	0,07
16	0,63	-0,56	0,19	0,17	1,17	1,19	-0,43	0,27	<b>-2,35</b>	1,03	1,94	<b>7,84</b>	-0,49	-0,56

CS = contralateral homologue segment; TS = testing segment (control's homologue of patient's affected area); RUL = rate of non-perceived laser stimuli; CDT = cold detection threshold; WDT = warm detection threshold; TSL = thermal sensory limen; CPT = cold pain threshold; HPT = heat pain threshold; PPT = pressure pain threshold; MPT = mechanical pain threshold; MPS = mechanical pain sensitivity; WUR = wind-up ratio; MDT = mechanical detection threshold; VDT = vibration detection threshold; DMA = dynamic mechanical allodynia; PHS = paradoxical heat sensation

\* z-scores > 1,96 or < -1,96 standard deviations of the mean of healthy control subjects are marked bold. Positive values indicate sensory gain, negative values indicate sensory loss.

*Supplementary Table 3:*  
Individual z-scores of PHN patients for 13 QST parameters of the hand on the affected body side compared to the standard normal distribution of control subjects acquired on the hand.

Patient	CDT	WDT	TSL	CPT	HPT	PPT	MPT	MPS	WUR	MDT	VDT	DMA	PHS
1	<b>-2,29</b>	-1,16	-1,25	-0,80	-0,33	1,01	0,12	-0,35	-0,34	<b>-2,00</b>	1,16	<b>2,56</b>	<sup>-b</sup>
2	-0,01	0,75	1,09	<b>2,10</b>	<b>3,36</b>	1,11	-0,29	1,67	0,13	-1,43	-0,24	-0,37	<sup>-b</sup>
3	<b>-3,42</b>	0,26	-1,02	1,50	<b>2,35</b>	1,17	<b>2,29</b>	-0,31	<b>2,16</b>	<b>-2,17</b>	-1,76	-0,37	<sup>-b</sup>
4	0,71	1,52	1,07	1,41	<b>2,40</b>	-0,06	0,25	-1,27	0,81	-0,04	-1,34	-0,37	<sup>-b</sup>
5	0,57	1,41	0,62	1,49	0,25	0,80	-1,04	-0,75	0,22	-0,53	0,75	-0,37	<sup>-b</sup>
6	-0,80	1,05	0,49	0,84	<b>2,13</b>	0,72	0,87	1,16	0,79	-1,02	1,23	<b>8,15</b>	<sup>-b</sup>
7	-1,91	-0,13	-0,57	1,71	<b>2,37</b>	-0,14	0,25	<b>3,11</b>	-0,02	<b>-2,66</b>	<b>-2,12</b>	<b>72,73</b>	<sup>-b</sup>
8	0,46	0,34	0,36	1,65	-1,26	0,37	1,89	-0,65	-0,18	0,20	1,37	-0,37	<sup>-b</sup>
9	-1,32	-0,68	-1,03	1,13	-0,03	0,71	-0,36	1,22	-0,42	-1,02	-1,82	-0,37	<sup>-b</sup>
10	0,39	1,23	0,89	1,31	0,88	-0,40	-0,29	0,06	0,68	-0,94	1,23	-0,37	<sup>-b</sup>
11	0,08	-0,15	-0,10	1,93	0,29	0,11	-0,36	0,80	-0,53	1,34	0,54	-0,37	<sup>-b</sup>
12	0,91	-1,00	-0,49	-0,80	-1,23	0,01	0,46	<b>2,67</b>	-0,01	<b>-2,17</b>	0,12	-0,37	<sup>-b</sup>
13	-0,48	-1,33	-0,86	0,48	-0,99	-0,86	<b>-2,46</b>	-0,12	0,03	-1,35	-1,07	-0,37	<sup>-b</sup>
14	1,32	0,78	0,61	<b>2,02</b>	<b>2,36</b>	-0,61	0,53	-0,01	<b>2,78</b>	1,03	<b>-3,64</b>	-0,37	<sup>-b</sup>
15	-0,56	0,20	-0,32	0,42	0,06	1,48	-0,08	1,90	-0,65	-1,10	1,37	-0,37	<sup>-b</sup>
16	-1,68	-0,29	-0,51	1,82	1,28	0,01	0,05	0,74	-0,33	0,12	-0,86	-0,37	<sup>-b</sup>

CDT = cold detection threshold; WDT = warm detection threshold; TSL = thermal sensory limen; CPT = cold pain threshold; HPT = heat pain threshold; PPT = pressure pain threshold; MPT = mechanical pain threshold; MPS = mechanical pain sensitivity; WUR = wind-up ratio; MDT = mechanical detection threshold; VDT = vibration detection threshold; DMA = dynamic mechanical allodynia; PHS = paradoxical heat sensation

<sup>a</sup> z-scores > 1,96 or < -1,96 standard deviations of the mean of healthy control subjects are marked bold. Positive values indicate sensory gain, negative values indicate sensory loss.

<sup>b</sup> z-transformation could not be performed since the standard deviation was zero for PHS within the control group.

*Supplementary Table 4:* Diagnostic performance of thermal QST parameters (thermode stimulation) in CS and AS to predict group membership.

	CS		AS	
	AUC	p	AUC	p
<i>Thermode</i>				
CDT	0.551 [0.345-0.757]	0.624	0.727 [0.541-0.912]	<b>0.029</b>
WDT	0.631 [0.432-0.830]	0.207	0.754 [0.584-0.924]	<b>0.014</b>
TSL	0.557 [0.352-0.761]	0.585	0.730 [0.547-0.914]	<b>0.026</b>
CPT	0.439 [0.238-0.640]	0.559	0.416 [0.216-0.616]	0.418
HPT	0.438 [0.232-0.643]	0.546	0.498 [0.292-0.704]	0.985

Data were z-transformed with respect to the reference data of the German Research Network on Neuropathic Pain (Magerl et al., 2010) using the respective normative values of the hand area. AS = PHN affected segment; CS = contralateral homologue segment; AUC = Area under ROC (receiver-operator characteristic) curve; p = p-value (statistically significant values are marked in bold); CDT = cold detection threshold; CPT = cold pain threshold; WDT = warm detection threshold; TSL = thermal sensory limen; HPT = heat pain threshold; Numbers in brackets refer to 95 % confidence interval

#### *Discussion of non-thermal QST changes*

Apart from thermal QST parameters, we found signs of elevated MDT in CS (56.2 %) and AS (68.7 %) in a large proportion of patients indicating tactile hypoesthesia [27]. This closely resembles data of Maier et al. [18] who observed sensory loss for MDT in AS in 62.5 % of PHN patients. Tactile hypoesthesia has been observed after experimentally induced pain [17] and in chronic pain states [15,34]. As central nervous mechanism of tactile hypoesthesia, Geber et al. [12] postulated long term potentiation (LTP) of inhibitory interneurons in the spinal cord as well as inhibitory influences of ongoing nociceptive input on non-nociceptive regions in the somatosensory cortex.

Ongoing nociceptive C-fiber input in the present PHN patients might be a conditioning stimulus inducing dynamic mechanical allodynia (DMA). DMA was present in 50 % of PHN patients in AS compared to healthy controls. This is in line with Maier et al. [18] reporting 48.6 % of PHN patients with DMA.

## PUBLIKATION II

Laser heat hyperalgesia is not a feature of non-specific chronic low back pain

Marcel Franz, Alexander Ritter, Christian Puta, Dirk Nötzel, Wolfgang H.R.Miltner,  
Thomas Weiss

Status: Veröffentlicht in *European Journal of Pain* (2014), Epub ahead of print  
doi: 10.1002/ejp.535.

## ORIGINAL ARTICLE

# Laser heat hyperalgesia is not a feature of non-specific chronic low back pain

M. Franz<sup>1\*</sup>, A. Ritter<sup>1\*</sup>, C. Puta<sup>2</sup>, D. Nötzel<sup>2</sup>, W.H.R. Miltner<sup>1</sup>, T. Weiss<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University of Jena, Germany

<sup>2</sup> Department of Sports Medicine and Health Promotion, Friedrich Schiller University of Jena, Germany

**Correspondence**

Thomas Weiss

E-mail: thomas.weiss@uni-jena.de

**Funding sources**

Funded by the German Federal Ministry of Education and Research 01EC1003B.

**Conflicts of interest**

None declared.

\*These authors contributed equally to this work.

**Accepted for publication**

8 April 2014

doi:10.1002/ejp.535

**Abstract**

**Background:** Based upon studies using mechanical pin-prick, pressure, electrical or heat stimuli applied to painful and/or pain-free parts of the body, chronic low back pain (CLBP) has been shown to be associated with generalized and enhanced pain sensitivity and altered brain responses to noxious stimuli. To date, no study examined the processing of noxious laser heat pulses, which are known to selectively excite thermal nociceptors located in the superficial skin layers, in CLBP.

**Methods:** We studied laser heat pain thresholds (LHPTs) and nociceptive laser-evoked brain electrical potentials (LEPs) following skin stimulation of the pain-affected back and the pain-free abdomen using noxious laser heat stimulation in 16 CLBP patients and 16 age- and gender-matched healthy controls (HCs).

**Results:** We observed no statistically significant differences in LHPTs between CLBP patients and HCs, neither on the back nor on the abdomen. Furthermore, we found no evidence for altered brain responses between CLBP patients and HCs in response to stimulation of the back and abdomen in single-trial latencies and amplitudes of LEP components (N2, P2).

**Conclusion:** The results are in contrast to previous studies showing hypersensitivity to different experimental noxious stimuli (e.g., contact heat). We argue that these discrepancies may be due to low spatial and temporal summation within the central nervous system following laser heat stimulation. Our results indicate important methodological differences between laser heat and thermode stimulation that should be taken into account when interpreting results, such as from thermal quantitative sensory testing.

## 1. Introduction

Chronic low back pain (CLBP) is generally considered a dynamic, fluctuating condition of multifactorial aetiology causing severe disability, reduced work capacity and major expenses for the health care system (Langevin and Sherman, 2007). The pathophysiology of chronic low back pain remains poorly understood. So far, research has mainly focused upon structural and functional abnormalities within the musculoskeletal system (Wand et al., 2011) and the relationship between severity of symptoms and neurological signs

of spinal tissue degeneration (e.g., disc herniation, facet joint degeneration; Roussel et al., 2013). Recently, a growing body of evidence has emphasized that CLBP may also relate to abnormal pain processing (Giesecke et al., 2004; Diers et al., 2007; Jensen et al., 2010). Several studies provided evidence for a generalized and augmented pain sensitivity (i.e., hyperalgesia) to pressure (Giesecke et al., 2004; O'Neill et al., 2007), thermal (Derbyshire et al., 2002) and mechanical stimuli (Laursen et al., 2005; Puta et al., 2012, 2013). Specifically, we previously observed that CLBP patients exhibit an enhanced sensitivity to painful pin-



**What's already known about this topic?**

- Non-specific chronic low back pain (CLBP) is associated with generalized and enhanced pain sensitivity and altered brain responses to noxious stimuli.

**What does this study add?**

- In striking contrast to previous studies, we showed that patients with CLBP are not affected by laser heat hyperalgesia.
- Our results indicate important methodological differences between laser heat and thermode stimulation that should be taken into account when interpreting results such as from thermal quantitative sensory testing.

prick stimuli when stimulus intensity was low to moderate. These alterations were not only apparent in the painful area of the back but also at remote regions (hand), indicating generalized hypersensitivity to mechanical pin-prick stimuli (mechanical hyperalgesia) in female CLBP patients (Puta et al., 2012). However, other studies failed to demonstrate hyperalgesia in CLBP patients (Peters et al., 1989; Meeus et al., 2010).

Long-lasting pain is related to widespread neuroplastic changes at both peripheral and central levels of the nervous system (Langevin and Sherman, 2007). These alterations are responsible for enhanced nociceptive signals and augmented responses to painful stimuli. Several studies suggest that cortical pain processing is facilitated in CLBP patients. For example, enhanced cortical responses in CLBP patients were shown in response to noxious subcutaneous stimulation of the back (Flor et al., 1997) and interpreted as segmental sensitization. Furthermore, based upon observations of augmented electrocortical responses to noxious intramuscular and intracutaneous stimulation of the back and arm, respectively, Diers et al. (2007) recently also provided evidence for widespread sensitization in CLBP.

The present study seeks to extend these observations by investigating CLBP patient's response to laser heat stimuli. Noxious radiant heat pulses, emitted by an infrared laser stimulator, selectively excite epidermal A $\delta$ - and C-fibre terminals (Bromm and Treede, 1984). The excitation of nociceptive fibres elicits several transient brain responses [i.e., N1, N2 and P2 wave of laser-evoked potentials (LEPs)] that can be recorded with the electroencephalogram (EEG). In particular, LEPs are related to the activation of

A $\delta$ -MH-II nociceptors (Treede et al., 1998) located in the superficial skin layers. In the present study, we tested the hypotheses whether CLBP patients show thermal (laser) hyperalgesia and enhanced brain responses to noxious laser stimuli applied to the painful back area and a pain-free control area (abdomen).

## 2. Material and methods

### Study subjects

Sixteen subjects (mean age: 43.0 years; age range: 26–61 years, 8 females) with CLBP and 16 age- and gender-matched healthy controls (HCs; mean age: 41.9 years; age range: 25–62 years) participated in this study. CLBP patients met the following criteria: (1) minimum of 3 months history of low back pain; (2) pain has been classified as 'non-specific low back pain' (no indicators for nerve root problems, e.g., unilateral leg pain, radiating to foot or toes, numbness and/or paraesthesia); and (3) no psychiatric disorders, no disease associated with small fibre pathology (e.g., diabetes mellitus) according to medical history, and no other chronic disorder. None of the HCs reported lasting pain episodes (longer than 1 month), current pain or any neurological, psychiatric or other chronic disorder. The study was approved by the ethics committee of the University Jena. All patients and subjects read and signed informed consent forms after being thoroughly informed about the nature of the procedures before the experiment.

### Study procedure

Prior to the laser experiment, all participants filled in the Beck Depression Inventory (BDI; German version by Hautzinger et al., 1995) and rated their average/maximum pain during the preceding 4 weeks as well as the present pain intensity at rest using a 10-cm visual analogue scale [VAS; anchored at no pain (0 cm) and most intense pain imaginable (10 cm)].

A thulium : yttrium-aluminium-garnet laser device was used to generate radiant heat pulses (pulse duration: 1.0 ms; wavelength: 1.96  $\mu$ m; beam diameter: 6 mm; Themis laser device, Starmedtec, Erlangen, Germany). Nociceptive laser stimuli were applied to the skin of the painful body site (paraspinal lumbar: vertebra TH12 to L5) and a pain-free control area (ipsilateral abdomen, located within the same segment). The experiment took place in a quiet, temperature-controlled (21–23 °C) room where participants were seated on a chair without armrests. To enable laser stimulation of the back, the chair was turned 90 degrees such that participants leaned against the backrest with their upper right arm. Acoustic isolation was ensured using earplugs and white noise played through speakers. For safety reasons, participants and experimenters wore laser protective goggles throughout the experiment (for further safety constraints regarding laser stimulation, see Weiss et al., 1997).

Pain thresholds were separately assessed for the painful area and the pain-free control area by the method of limits using a stepwise series of increasing energies of laser pulses (starting point: 200 mJ; increment: +40 mJ). After each stimulus, subjects were requested to rate their sensation using a modified Ellermeier scale (Ellermeier et al., 1991) with 8 verbal categories that were further subdivided by numbers with '0' representing 'not perceived'; 1–10 = 'just perceived'; 11–20 = 'clearly perceived but no pain'; 21–30 = 'very slight pain'; 31–40 = 'slight pain'; 41–50 = 'medium pain'; 51–60 = 'severe pain'; 61–70 = 'very severe pain'. We included 20 additional steps at the lower end to represent non-painful perceptions (Ritter et al., 2013). Subjects were asked first to choose a category that best describes the sensation and then to select a number within the range defined by this category. The stimulation series was terminated when the stimulus rating exceeded 70, or due to safety restrictions, when the energy level was 600 mJ or above. Pain threshold was defined as the mean laser energy of stimuli that elicited pain ratings between 41 and 50 ('medium pain'). In each subject, this energy level was sufficient to elicit a clear pin-prick sensation (reflecting A $\delta$ -fibre activation), and was utilized during the succeeding experiment.

The experimental session was divided into two blocks of 30 laser stimuli each. Block 1 always started with stimulation of the CLBP-affected back followed by stimulation of the pain-free control area (abdomen) in block 2. To minimize sensitization and habituation of nociceptors, the laser beam was slightly displaced on the skin after each laser stimulus. The inter-trial interval of two consecutive laser stimuli varied from 20.0 to 25.0 s. Following each stimulus, the subject was prompted to rate the pain intensity inflicted by the last laser stimulus using the Ellermeier scale. The total time of the experiment was about 40 min.

### EEG recording and online data processing

Brain electrical activity was recorded by 63 Ag–AgCl electrodes attached to the scalp according to the extended international 10–20 system referenced to the electrode FCz. Electrode/skin impedances were kept below 5 k $\Omega$ . EEG data were amplified using two Neuroscan SynAmps (Herndon, VA, USA). Following analogue band-pass filtering (0.05–500 Hz), EEG signals were digitized at 1000 Hz (resolution of 16 bit) and stored on hard disk for later offline analysis.

### EEG data pre-processing

EEG data were pre-processed using EEGLAB v11.0.4.3b (Delorme and Makeig, 2004). Imported data sets were re-referenced to linked mastoids. Portions of the data contaminated by eye-blinks or ocular movements were corrected using independent component analysis (Jung et al., 2000). Independent components representing ocular artefacts were identified semi-automatically using CORRMAP (Viola et al., 2009) and subtracted from EEG signals. Subse-

quently, continuous EEG data were band-pass filtered between 1 and 30 Hz using FIR filters. Epochs of 1500 ms were extracted (from –500 to 1000 ms relative to laser onset) and a baseline correction was performed using the pre-stimulus interval from –100 to 0 ms. Pre-processed epochs were further analysed to obtain reliable estimates of single-trial latency and magnitude of LEPs of the N2 and P2 amplitude. Therefore, epochs were subjected to single-trial analysis using the open source single-trial toolbox 'STEPI' (available at <http://iannettilab.webnode.com/n1measure/>). This analysis is based upon two consecutive processing steps: (1) time-frequency wavelet filtering to enhance SNR of LEPs both in single trials and averages (Hu et al., 2010) and (2) multiple linear regression to provide reliable and unbiased single-trial estimates of latency and amplitude of LEP components (Hu et al., 2011). Since LEPs are most pronounced at the vertex electrode, single-trial analysis was confined to LEP data recorded at electrode Cz.

### Statistics

Differences between CLBP patients and HC regarding laser pain thresholds, mean single-trial pain in response to laser stimuli, as well as latency and amplitude of LEP components (N2 and P2 waves) were evaluated using two-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) with the between-subject factor GROUP (CLBP and HC) and the within-subject factor AREA (back and abdomen). We considered values of  $p < 0.05$  to be statistically significant. All statistical calculations were carried out using IBM SPSS Statistics 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A power analysis using G\*Power 3 (Faul et al., 2007) indicated that a total sample of 32 subjects would be needed to detect a small effect size ( $f = 0.2$  or the equivalent  $\eta^2 = 0.038$ ) with power ( $1 - \beta$ ) of 0.80 using a two-way mixed ANOVA with  $\alpha$ -level set at 0.05.

## 3. Results

Demographic and clinical data of CLBP patients and HC are shown in Table 1. Among the CLBP, 14 patients

**Table 1** Demographics and clinical data of patients with chronic lower back pain (CLBP) and healthy controls (HCs).

Parameters	CLBP	HC
Number (female/male)	16 (8/8)	16 (8/8)
Age	43.0 (26–61)	41.9 (25–62)
Duration of back pain (months)	114 (4–480)	–
Average back pain (VAS <sup>a</sup> , last 4 weeks)	4.5 (1–8)	0
Maximum back pain (VAS, last 4 weeks)	6.8 (3.5–10)	0
Back pain intensity (VAS, before the experiment)	1.9 (0–6)	0
BDI score	9.9 (0–25)	3.5 (0–11)

<sup>a</sup>VAS: visual analogue scale (0–10) anchored at 'no pain' (0) and 'most intense pain imaginable' (10). Values are mean (range).

BDI, Beck Depression Inventory.

**Table 2** Single trial analysis of laser-evoked potential components (N2 and P2 at electrode Cz) obtained by stimulation of the back and abdomen of chronic lower back pain (CLBP) patients and healthy controls (HCs).

Parameters	Back		Abdomen	
	CLBP	HC	CLBP	HC
Laser pain threshold (mJ/mm <sup>2</sup> )	19.5 ± 2.8	20.2 ± 2.1	20.2 ± 2.1	19.8 ± 2.8
Mean single-trial pain (0–70)	27 ± 16	25 ± 16	26 ± 12	28 ± 12
Amplitude (μV) <sup>a</sup>				
N2 (Cz)	−8.6 ± 5.1	−9.5 ± 4.4	−7.4 ± 4.2	−8.7 ± 3.7
P2 (Cz)	7.8 ± 6.1	8.0 ± 3.9	8.3 ± 4.9	8.2 ± 3.5
Latency (ms) <sup>a</sup>				
N2 (Cz)	176 ± 41	179 ± 27	186 ± 33	184 ± 25
P2 (Cz)	277 ± 47	307 ± 50	281 ± 36	304 ± 57

<sup>a</sup>Estimated parameters are based upon multiple linear regression fitted single trials (see the Material and methods section). Values are mean ± SD.

suffered pain at lumbar segments and 2 patients in the thoracolumbar area. The mean duration of the CLBP pain was 114 months (range: 4–480). Patients' retrospective ratings of the average pain (mean ± SD) during the past month ranged from 1 to 8 on the VAS (4.5 ± 2.5). Three patients used pain medication within the last 48 h before the experiment. According to BDI scores, three patients showed depressive symptoms (scores of 21 and 25; Hautzinger et al., 1995). However, when subjects with medication or BDI score >18 were excluded, our main results did not change significantly. Therefore, these patients and their matched control subjects were kept in all further analyses. Group data (mean, SD) of variables related to laser heat pain thresholds (LHPTs), single-trial pain as well as single-trial amplitudes and latencies of the LEP components (N2, P2) are summarized in Table 2.

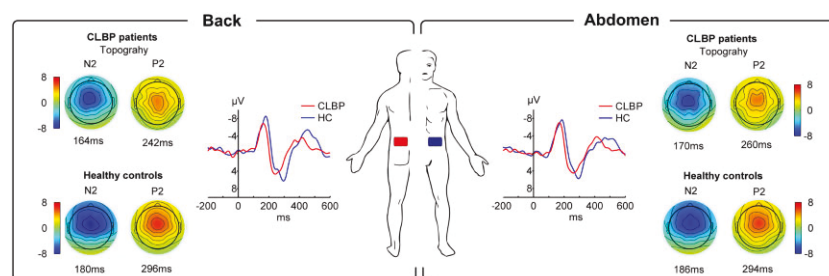
### Laser heat pain thresholds and mean single-trial pain

ANOVA of laser pain thresholds revealed no significant main effects for GROUP [ $F_{(1,30)} = 0.02$ ;  $p > 0.89$ ;  $\eta^2 = 0.001$ ] and AREA [ $F_{(1,30)} = 0.09$ ;  $p > 0.75$ ;  $\eta^2 = 0.003$ ]. Also, no significant interaction GROUP × AREA was found [ $F_{(1,30)} = 2.48$ ;  $p > 0.12$ ;

$\eta^2 = 0.076$ ]. Similarly, ANOVA for mean intensity of pain perception during single trials showed no significant main effects for GROUP [ $F_{(1,29)} = 0.01$ ;  $p > 0.91$ ;  $\eta^2 < 0.001$ ] and AREA [ $F_{(1,29)} = 0.05$ ;  $p > 0.80$ ;  $\eta^2 = 0.002$ ]. Additionally, no significant interaction GROUP × AREA was found [ $F_{(1,29)} = 1.08$ ;  $p > 0.30$ ;  $\eta^2 = 0.036$ ].

### LEP amplitudes

Group-average LEP waveforms (Cz) following laser stimulation of the back and abdomen are depicted in Fig. 1 for CLBP patients and HCs. In both groups and areas (back, abdomen), laser stimuli elicited a large negative-positive vertex potential, peaking at ≈180 ms (N2) and ≈290 ms (P2), similar to other studies when stimulating the hand (Bromm and Treede, 1984; Weiss et al., 2008) or thoracic territories of healthy controls (Truini et al., 2003). ANOVA for mean N2 single-trial amplitudes revealed no significant main effects for GROUP [ $F_{(1,30)} = 0.57$ ;  $p > 0.45$ ;  $\eta^2 = 0.019$ ] and AREA [ $F_{(1,30)} = 2.65$ ;  $p > 0.11$ ;  $\eta^2 = 0.081$ ]. Also, no significant interaction GROUP × AREA [ $F_{(1,30)} = 0.11$ ;  $p > 0.74$ ;  $\eta^2 = 0.004$ ] was found. Furthermore, ANOVA for mean P2 single-trial amplitudes revealed no significant main effects for GROUP [ $F_{(1,30)} = 0.01$ ;  $p > 0.94$ ;  $\eta^2 < 0.001$ ]



**Figure 1** Group-average laser-evoked potential waveforms recorded from the vertex electrode (Cz) and the corresponding scalp topographies after laser stimulation of the back (left panel) and abdomen (right panel). In patients with chronic lower back pain (CLBP), laser stimuli were delivered to the most painful area (centre left, red rectangle) and a painless control area (ipsilateral abdomen; centre right, blue rectangle). Corresponding areas were stimulated in age- and gender-matched healthy controls (HCs).

and AREA [ $F_{(1,30)} = 0.23$ ;  $p > 0.63$ ;  $\eta^2 = 0.008$ ]. In addition, no significant interaction GROUP  $\times$  AREA was found [ $F_{(1,30)} = 0.04$ ;  $p > 0.83$ ;  $\eta^2 = 0.001$ ].

### LEP latencies

ANOVA for mean N2 single-trial latencies also revealed no significant main effects for GROUP [ $F_{(1,30)} < 0.01$ ;  $p > 0.98$ ;  $\eta^2 < 0.001$ ]. There was a significant main effect for AREA [ $F_{(1,30)} = 4.39$ ;  $p < 0.05$ ;  $\eta^2 = 0.128$ ] but no significant interaction GROUP  $\times$  AREA [ $F_{(1,30)} = 0.56$ ;  $p > 0.45$ ;  $\eta^2 = 0.019$ ]. Moreover, ANOVA for mean P2 single-trial latencies revealed no significant main effects for GROUP [ $F_{(1,30)} = 2.73$ ;  $p > 0.10$ ;  $\eta^2 = 0.084$ ] and AREA [ $F_{(1,30)} = 0.01$ ;  $p > 0.92$ ;  $\eta^2 < 0.001$ ] and no significant interaction GROUP  $\times$  AREA [ $F_{(1,28)} = 0.23$ ;  $p > 0.62$ ;  $\eta^2 = 0.008$ ].

## 4. Discussion

### Phasic laser heat pain thresholds in CLBP

Examining LHPTs to phasic laser stimulation, we found no signs of heat hyperalgesia in the painful area of CLBP patients when compared to similar areas in pain-free HC. These results are in contrast to a recent study of our group (Puta et al., 2013) in which we applied quantitative sensory testing (QST) in women suffering from CLBP. Using contact heat in this study, we demonstrated, inter alia, lowered HPTs at the painful back in CLBP patients as compared to HCs. The disparity between these two studies may be due to several methodological differences. Firstly, laser heat stimuli selectively excite nociceptive A $\delta$ - and C-fibres (Plaghki and Mouraux, 2003), whereas thermode stimulation also co-activates low threshold mechanosensitive A $\beta$ -fibres, which are known to modify spinal processing of nociceptive information (Nathan et al., 1986). However, we believe that this explanation will not account for a considerable part of variance taking into account that the mechanical stimulation occurs during the whole experiment. Secondly, laser stimuli are usually applied to small areas ( $\approx 0.3$  cm<sup>2</sup>, equivalent to a beam diameter of 6 mm), whereas the thermode's stimulation area is considerably larger, e.g., 9 cm<sup>2</sup> in thermal QST (Rolke et al., 2006; Puta et al., 2013). Hence, there is considerable spatial summation when using a thermode, nearly 30 times the area compared to laser stimulation. Possibly, a certain extent of spatial summation may be required to observe heat hyperalgesia (Yucel et al., 2002). Thirdly, laser and thermode stimulation also differ with respect

to stimulus profiles in two important aspects. On the one hand, stimulation times differ considerably. In the present study, laser stimuli lasted 1 ms in duration, whereas stimuli delivered by a thermode take several seconds until the HPT is reached. Thus, there is considerable temporal summation during thermode stimulation compared to laser heat stimulation. On the other hand, it is well known that the rate of temperature rise and duration at the peak temperature affect not only pain intensity but also pain quality (Nielsen and Arendt-Nielsen, 1998; Yucel et al., 2002; Ritter et al., 2013). Experimental evidence indicates that different types of nociceptive nerve fibres are activated at different rates of temperature rise. Low rates of skin heating predominantly activate C-fibres, whereas high rates of skin heating primarily activate A $\delta$ -fibres (Yarnitsky and Ochoa, 1990; Yarnitsky et al., 1992; Price, 1996). According to Yarnitsky and Ochoa (1990), the HPT is mainly mediated by C-fibres when the method of limits is used with a low rise time ( $< 2$  °C/s). Conversely, the present study employed a stepwise series of increasing laser energies to assess LHPTs. Laser stimulators allow brief pulses (range of milliseconds) with steep heating ramps ( $> 1000$  °C/s) causing an intense pin-prick sensation, which is related to the activation of A $\delta$ -nociceptors (Treede et al., 1998), and the quality of first pain. In summary, several important points have to be taken into consideration when using these methods. Investigation of LHPTs seems to be associated with A $\delta$ -fibre input with no (or minimal) spatial and temporal summation. In contrast, investigation of HPTs using thermodes with low rise times (1 °C/s as in Puta et al., 2013) includes considerable spatial and temporal summation, and is probably mediated by C-fibres. Hence, both methods characterize different thermosensitive sub-systems. In the case of CLBP, these methods can provide divergent results pointing to different involvement of these sub-systems in CLBP. Supporting this view, Kleinbohl et al. (1999) studied dynamic changes in pain sensation to assess early sensitization (15–100 s). Patients with musculoskeletal pain sensitized earlier and stronger to tonic heat applied to the dominant hand than HC. This type of short-term perceptual sensitization was linked to temporal summation of second pain, which is the subjective correlate of the wind-up phenomenon (Fields et al., 1998). Wind-up is related to the progressive increase in the response of some types of dorsal horn neurons following C-fibre-mediated input (Mendell and Wall, 1965), and can be produced by prolonged or repetitive stimulation at frequency rates above 0.2 Hz (Kleinbohl et al., 2006). Exaggerated wind-up seems to be an integral characteristic of some



musculoskeletal pain conditions (Peters et al., 1989; Kleinbohl et al., 1999; Graven-Nielsen et al., 2000).

We also found no difference in phasic LHPTs between CLBP patients and HC in the non-affected, remote body area (abdomen). Results for HPTs at remote body areas are controversial. In one study, patients with CLBP reported higher pain ratings for moderate stimulus intensities (i.e., 2 °C below pain tolerance) compared to HC when contact heat was administered to the hand, indicating widespread hyperalgesia (Derbyshire et al., 2002). Other studies (Lautenbacher et al., 1990; Kleinbohl et al., 1999) found no differences in phasic HPTs between CLBP patients and HC when using contact heat that was applied to the hand, in line with our results.

### LEPs in CLBP

Analysis of the amplitudes and latencies of the N2 and P2 components revealed no significant differences between CLBP patients and HC, both at the back and at the abdomen. These findings corroborate those obtained in the analysis of phasic LHPTs. However, a number of studies suggest that CLBP is associated with altered cortical responses following noxious input. CLBP patients revealed enhanced cortical magnetic fields (maximal power during the period between 40 and 100 ms) as compared to HC in response to painful intracutaneous electrical stimuli that were applied to the back (Flor et al., 1997). Moreover, Diers et al. (2007) reported a larger N80 amplitude and a smaller P260 amplitude in CLBP patients compared to HC following electrical intramuscular and intracutaneous stimulation of the back and arm, respectively. These results suggest that a stronger cortical responsiveness in CLBP patients may be restricted to early processing (<100 ms), which is related to the activation of the primary somatosensory cortex. The lowered P260 amplitude, associated with activity in the anterior cingulate cortex, has been linked to a diminished affective-motivational response to phasic stimuli that is presumably masked by the chronic pain (Diers et al., 2007). In contrast, Flor et al. (2004) found no differences between CLBP patients and HC concerning SEP amplitudes to painful electrical stimulation of the finger. However, in that study, stimulus intensities were significantly lower in the CLBP group. Since amplitudes of event-related potentials become stronger with increasing stimulus intensity, the result suggests that these patients were hypersensitive to low levels of electrical stimuli (Flor et al., 2004). Differences in experimental parameters may explain why the present study is at odds with the aforementioned

studies: Firstly, electrical stimulation is less nociceptive-specific compared to laser stimulation due to concurrent activation of non-nociceptive fibres (primarily A $\beta$ -fibres), unless intra-epidermal electrical stimulation is used with stimulus intensities applied at a maximum of twice the perception threshold (Mouraux et al., 2010). Since stimulus intensities were larger than twice the perceptual threshold in the above-mentioned studies, it is possible that their observations were related to A $\beta$ -fibre input. This interpretation is in line with previous studies demonstrating a higher mechanical sensitivity in CLBP patients (Blumenstiel et al., 2011; Puta et al., 2012). Secondly, in previous studies, electrical stimuli were presented with rather short inter-stimulus intervals (ISIs < 1 s). Conversely, in the present study, we used longer ISIs (20–25 s) and the location of the irradiated spot was changed after each laser to avoid sensitization and first pain habituation (Price et al., 1977; Kleinbohl et al., 2006) related to fatigue of A $\delta$ -MH-II nociceptors (Treede et al., 1998). Thus, short ISIs may have caused greater sensitization at peripheral and/or central levels of the nervous system in CLBP patients compared to HC, enhancing cortical components in response to electrical stimuli.

There are multiple lines of evidence arguing for generalized pain hypersensitivity in CLBP patients which have led to the conclusion that central sensitization might be a major driver of CLBP (Giesecke et al., 2004; Diers et al., 2007; Puta et al., 2012). In the light of these findings, the present study indicates that nociceptive processing of laser heat stimuli may be inconspicuous as long as central processes of temporal and/or spatial summation are avoided.

### Limitations

Firstly, our results are limited due to the small sample size. Secondly, we tested only nociceptive processing of A $\delta$ -fibre-mediated input to laser heat stimulation. So our study could be extended to the investigation of C-fibre-mediated input (e.g., using tiny skin area stimulation and recordings of ultra-late LEPs; (Opsommer et al., 2001; Franz et al., 2012)) because of the crucial role of C-fibres for chronic pain (e.g., central sensitization).

### Conclusion

In summary, we found no evidence for augmented LHPTs and altered LEPs in CLBP patients neither at the affected back nor at the abdomen. This is in contrast to previous studies revealing widespread pain hypersen-

sitivity in response to different experimental stimuli (i.e., contact heat, mechanical and electrical stimuli). These results provide important information for future use of laser heat and thermode stimulation that should be taken into account when interpreting results, e.g., from thermal QST. Future studies are required to investigate whether these results are due to low spatial and temporal summation in the central nervous system following laser stimulation.

## Author contributions

M.F., A.R., C.P., W.H.R.M. and T.W. designed the experiment. M.F., D.N. and A.R. gathered data. M.F. and A.R. conducted data analysis. M.F. and A.R. wrote the manuscript. All authors discussed the results and implications, commented and edited the manuscript at all stages, and approved the final version.

## Acknowledgements

The authors wish to thank Anne Liebetrau and Kathrin Blume for their contributions to data acquisition.

## References

- Blumenstiel, K., Gerhardt, A., Rolke, R., Bieber, C., Tesarz, J., Friederich, H.C., Eich, W., Treede, R.D. (2011). Quantitative sensory testing profiles in chronic back pain are distinct from those in fibromyalgia. *Clin J Pain* 27, 682–690.
- Bromm, B., Treede, R.D. (1984). Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO<sub>2</sub> laser stimulation. *Hum Neurobiol* 3, 33–40.
- Delorme, A., Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 134, 9–21.
- Derbyshire, S.W., Jones, A.K., Creed, F., Starz, T., Meltzer, C.C., Townsend, D.W., Peterson, A.M., Firestone, L. (2002). Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. *Neuroimage* 16, 158–168.
- Diers, M., Koeppe, C., Diesch, E., Stolle, A.M., Holzl, R., Schiltenswolf, M., van Ackern, K., Flor, H. (2007). Central processing of acute muscle pain in chronic low back pain patients: An EEG mapping study. *J Clin Neurophysiol* 24, 76–83.
- Ellermeier, W., Westphal, W., Heidenfelder, M. (1991). On the 'absolute-ness' of category and magnitude scales of pain. *Percept Psychophys* 49, 159–166.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.G., Buchner, A. (2007). G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 39, 175–191.
- Fields, H.L., Rowbotham, M., Baron, R. (1998). Postherpetic neuralgia: Irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 5, 209–227.
- Flor, H., Braun, C., Elbert, T., Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett* 224, 5–8.
- Flor, H., Diers, M., Birbaumer, N. (2004). Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. *Neurosci Lett* 361, 147–150.
- Franz, M., Spohn, D., Ritter, A., Rolke, R., Miltner, W.H., Weiss, T. (2012). Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia. *Pain* 153, 1687–1694.
- Giesecke, T., Gracely, R.H., Grant, M.A., Nachemson, A., Petzke, F., Williams, D.A., Clauw, D.J. (2004). Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 50, 613–623.
- Graven-Nielsen, T., Aspegren Kendall, S., Henriksson, K.G., Bengtsson, M., Sörensen, J., Johnson, A., Gerdle, B., Arendt-Nielsen, L. (2000). Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 85, 483–491.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)* (Göttingen: Hogrefe).
- Hu, L., Liang, M., Mouraux, A., Wise, R.G., Hu, Y., Iannetti, G.D. (2011). Taking into account latency, amplitude, and morphology: Improved estimation of single-trial ERPs by wavelet filtering and multiple linear regression. *J Neurophysiol* 106, 3216–3229.
- Hu, L., Mouraux, A., Hu, Y., Iannetti, G.D. (2010). A novel approach for enhancing the signal-to-noise ratio and detecting automatically event-related potentials (ERPs) in single trials. *Neuroimage* 50, 99–111.
- Jensen, O.K., Nielsen, C.V., Stengaard-Pedersen, K. (2010). Low back pain may be caused by disturbed pain regulation: A cross-sectional study in low back pain patients using tender point examination. *Eur J Pain* 14, 514–522.
- Jung, T.P., Makeig, S., Humphries, C., Lee, T.W., McKeown, M.J., Iragui, V., Sejnowski, T.J. (2000). Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology* 37, 163–178.
- Kleinbohl, D., Holzl, R., Moltner, A., Rommel, C., Weber, C., Osswald, P.M. (1999). Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain* 81, 35–43.
- Kleinbohl, D., Trojan, J., Konrad, C., Holzl, R. (2006). Sensitization and habituation of AMH and C-fiber related percepts of repetitive radiant heat stimulation. *Clin Neurophysiol* 117, 118–130.
- Langevin, H.M., Sherman, K.J. (2007). Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms. *Med Hypotheses* 68, 74–80.
- Laursen, B.S., Bajaj, P., Olesen, A.S., Delmar, C., Arendt-Nielsen, L. (2005). Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain* 9, 267–275.
- Lautenbacher, S., Galfé, G., Karlbauer, G., Moltner, A., Strian, F. (1990). Effects of chronic back pain on the perception of experimental heat pain. *Percept Mot Skills* 71, 1283–1292.
- Meeus, M., Roussel, N.A., Truijens, S., Nijs, J. (2010). Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: An experimental study. *J Rehabil Med* 42, 884–890.
- Mendell, L.M., Wall, P.D. (1965). Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature* 206, 97–99.
- Mouraux, A., Iannetti, G.D., Plaghki, L. (2010). Low intensity intra-epidermal electrical stimulation can activate Aδ-nociceptors selectively. *Pain* 150, 199–207.
- Nathan, P.W., Smith, M.C., Cook, A.W. (1986). Sensory effects in man of lesions of the posterior columns and of some other afferent pathways. *Brain* 109, 1003–1041.
- Nielsen, J., Arendt-Nielsen, L. (1998). The influence of rate of temperature change and peak stimulus duration on pain intensity and quality. *Somatosens Mot Res* 15, 220–229.
- O'Neill, S., Manniche, C., Graven-Nielsen, T., Arendt-Nielsen, L. (2007). Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *Eur J Pain* 11, 415–420.
- Opsommer, E., Weiss, T., Miltner, W.H., Plaghki, L. (2001). Scalp topography of ultralate (C-fibres) evoked potentials following thulium YAG laser stimuli to tiny skin surface areas in humans. *Clin Neurophysiol* 112, 1868–1874.
- Peters, M.L., Schmidt, A.J., Van den Hout, M.A. (1989). Chronic low back pain and the reaction to repeated acute pain stimulation. *Pain* 39, 69–76.
- Plaghki, L., Mouraux, A. (2003). How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Neurophysiol Clin* 33, 269–277.

- Price, D.D. (1996). Selective activation of A-delta and C nociceptive afferents by different parameters of nociceptive heat stimulation: A tool for analysis of central mechanisms of pain. *Pain* 68, 1–3.
- Price, D.D., Hu, J.W., Dubner, R., Gracely, R.H. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 3, 57–68.
- Puta, C., Schulz, B., Schoeler, S., Magerl, W., Gabriel, B., Gabriel, H.H., Miltner, W.H., Weiss, T. (2012). Enhanced sensitivity to punctate painful stimuli in female patients with chronic low back pain. *BMC Neurol* 12, 98.
- Puta, C., Schulz, B., Schoeler, S., Magerl, W., Gabriel, B., Gabriel, H.H.W., Miltner, W.H.R., Weiss, T. (2013). Somatosensory abnormalities for painful and innocuous stimuli at the back and at a site distinct from the region of pain in chronic back pain patients. *PLoS ONE* 8, e58885.
- Ritter, A., Franz, M., Dietrich, C., Miltner, W.H., Weiss, T. (2013). Human brain stem structures respond differentially to noxious heat. *Front Hum Neurosci* 7, 530.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K.A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., Treede, R.D. (2006). Quantitative sensory testing: A comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 10, 77–88.
- Roussel, N.A., Nijs, J., Meeus, M., Mylius, V., Fayt, C., Oostendorp, R. (2013). Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain: Fact or myth? *Clin J Pain* 29, 625–638.
- Treede, R.D., Meyer, R.A., Campbell, J.N. (1998). Myelinated mechanosensitive afferents from monkey hairy skin: Heat-response properties. *J Neurophysiol* 80, 1082–1093.
- Truini, A., Haanpaa, M., Zucchi, R., Galeotti, F., Iannetti, G.D., Romaniello, A., Cruccu, G. (2003). Laser-evoked potentials in post-herpetic neuralgia. *Clin Neurophysiol* 114, 702–709.
- Viola, F.C., Thorne, J., Edmonds, B., Schneider, T., Eichele, T., Debener, S. (2009). Semi-automatic identification of independent components representing EEG artifact. *Clin Neurophysiol* 120, 868–877.
- Wand, B.M., Parkitny, L., O'Connell, N.E., Luomajoki, H., McAuley, J.H., Thacker, M., Moseley, G.L. (2011). Cortical changes in chronic low back pain: Current state of the art and implications for clinical practice. *Man Ther* 16, 15–20.
- Weiss, T., Hesse, W., Ungureanu, M., Hecht, H., Leistritz, L., Witte, H., Miltner, W.H.R. (2008). How do brain areas communicate during the processing of noxious stimuli? An analysis of laser-evoked event-related potentials using the Granger Causality Index. *J Neurophysiol* 99, 2220–2231.
- Weiss, T., Kumpf, K., Ehrhardt, J., Gutberlet, I., Miltner, W.H. (1997). A bioadaptive approach for experimental pain research in humans using laser-evoked brain potentials. *Neurosci Lett* 227, 95–98.
- Yarnitsky, D., Ochoa, J.L. (1990). Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input. *Brain* 113, 893–902.
- Yarnitsky, D., Simone, D.A., Dotson, R.M., Cline, M.A., Ochoa, J.L. (1992). Single C nociceptor responses and psychophysical parameters of evoked pain: Effect of rate of rise of heat stimuli in humans. *J Physiol* 450, 581–592.
- Yucel, A., Andersen, O.K., Nielsen, J., Arendt-Nielsen, L. (2002). Heat hyperalgesia in humans: Assessed by different stimulus temperature profiles. *Eur J Pain* 6, 357–364.

### PUBLIKATION III

#### Human brain stem structures respond differentially to noxious heat

Alexander Ritter, Marcel Franz, Caroline Dietrich, Wolfgang H. R. Miltner,  
Thomas Weiss

Status: Veröffentlicht in *Frontiers in Human Neuroscience* (2013), 7: 530.  
doi:10.3389/fnhum.2013.00530





# Human brain stem structures respond differentially to noxious heat

Alexander Ritter\*, Marcel Franz, Caroline Dietrich, Wolfgang H. R. Miltner and Thomas Weiss

Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University, Jena, Germany

## Edited by:

Florian Beissner, Martinos Center for Biomedical Imaging, USA

## Reviewed by:

Vaughan G. Macefield, University of Western Sydney, Australia  
Clas Linnman, Boston Children's Hospital, USA

## \*Correspondence:

Alexander Ritter, Department of Biological and Clinical Psychology, Friedrich Schiller University, Am Steiger 3/Haus 1, D-07743 Jena, Germany  
e-mail: alexander.ritter@uni-jena.de

Concerning the physiological correlates of pain, the brain stem is considered to be one core region that is activated by noxious input. In animal studies, different slopes of skin heating (SSH) with noxious heat led to activation in different columns of the midbrain periaqueductal gray (PAG). The present study aimed at finding a method for differentiating structures in PAG and other brain stem structures, which are associated with different qualities of pain in humans according to the structures that were associated with different behavioral significances to noxious thermal stimulation in animals. Brain activity was studied by functional MRI in healthy subjects in response to steep and shallow SSH with noxious heat. We found differential activation to different SSH in the PAG and the rostral ventromedial medulla (RVM). In a second experiment, we demonstrate that the different SSH were associated with different pain qualities. Our experiments provide evidence that brainstem structures, i.e., the PAG and the RVM, become differentially activated by different SSH. Therefore, different SSH can be utilized when brain stem structures are investigated and when it is aimed to activate these structures differentially. Moreover, percepts of first pain were elicited by shallow SSH whereas percepts of second pain were elicited by steep SSH. The stronger activation of these brain stem structures to SSH, eliciting percepts of second vs. first pain, might be of relevance for activating different coping strategies in response to the noxious input with the two types of SSH.

**Keywords:** A-delta fiber, C-fiber, second pain, pain descriptors, PAG, RVM, periaqueductal grey, rostral ventromedial medulla

## INTRODUCTION

Nociceptive stimulation evokes activity in a number of brain structures including the brain stem. Thereby differential nociceptive stimulation in animals leads to differential activity in the brain stem. Studies in rats indicate that brain stem structures related to nociception like the periaqueductal gray (PAG) and the nucleus raphe magnus (NRM) in the rostral ventromedial medulla (RVM), are activated differentially by different slopes of skin heating (SSH) (Lumb et al., 2002; Lu et al., 2004; Parry et al., 2008). So the dorsolateral PAG was shown to be preferentially activated in response to steep SSH while activation of the ventrolateral PAG was observed preferentially to shallow SSH (Lumb et al., 2002; Parry et al., 2008). Furthermore, Lu et al. (2004) revealed in rats that activation of the NRM (and nocifensive effects) were different for steep vs. shallow SSH.

Moreover, brain stem activity is directly associated with modulation of pain intensity. So, electrical stimulation of the PAG, one of the brain stem areas usually activated by nociceptive input, has been shown to produce analgesia (Basbaum and Fields, 1984). In animals, distinct brain stem structures have been shown to be associated with distinct behavioral and cardiovascular components of nociceptive reaction. In humans, studies already revealed the importance of brain stem structures for the modulation of pain (Bromm and Treede, 1987b; Behbehani, 1995; Bandler et al., 2000). Recently, placebo analgesia was directly associated with the activity of PAG and RVM (Eippert et al., 2009). This might be of

clinical importance because a specific activation of the brain stem could be associated with a reduction of pain perception. Such a pain-modulation would be interesting especially for chronic pain patients.

Taking into account the above-mentioned activations of PAG and RVM in response to different SSH in animals, we aimed to investigate brain stem activation to two different SSH in humans. However, the paradigm used in animals is difficult to realize in human due to at least two reasons: first, nociceptive stimulation in animals was realized with temperatures up to 60°C for a longer period of time. Such stimulation would cause serious injury in humans (Lumb, 2002; Lu et al., 2004). Second, there were single heat ramps with a delay of 8 min between two stimulations in the animal experiments. This delay is too long even for a block design in functional MRI (fMRI). To our knowledge, there are no studies using different SSH in humans to investigate brain stem activation. However, there are human studies using trains of thermal stimuli with different frequencies (Price et al., 1977; Staud et al., 2007). In these studies, trains of thermal stimuli with different intervals between noxious heat stimulations were applied. Modulating frequency of heat stimulation, humans reported different pain percepts (Price et al., 1977; Price, 1988; Staud et al., 2007) that might be assigned to two distinct conceptual entities, i.e., “first pain” and “second pain.” The so called “first pain” can be clearly localized, feels pricking, and occurs fast and first after nociceptive stimulation (Bromm and Treede, 1987a; Magerl et al.,

1999; Beissner et al., 2010). First pain is considered to inform the individual about the location of an injury at and within the body and about the sensory quality of the injury. The so called “second pain” can less clearly be localized. Second pain is described as dull or pressing and occurs later after nociceptive stimulation than first pain (Price, 1988; Miltner, 1989; Magerl et al., 1999; Beissner et al., 2010). The prolonged second pain is considered to pull the individuals attention to the injury and to convey information to the brain that provides the basis for pain-related affect, arousal, and behavioral responses to limit further injury and to optimize recovery. Concerning the two types of pain, it has been shown that second pain is enhanced and first pain is suppressed when moderately painful heat is presented with a frequency of greater than 0.3 Hz (Price et al., 1977; Staud et al., 2007). When painful heat is presented with frequencies below 0.17 Hz, first pain is not suppressed and no enhancement of second pain occurs (Price et al., 1977; Staud et al., 2007). This is in line with Bromm’s and Treede’s suggestion (Bromm and Treede, 1987a) that second pain is perceived when first pain is reduced and vice versa.

In humans, different SSH have not been investigated to evoke different activation in brain stem structures so far. With the first (fMRI) experiment, we aimed at finding a method to test whether noxious heat stimulations with different SSH does activate brain stem structures differentially. According to animal studies, we expect a differential activation of PAG and RVM to different SSH. With the second experiment, we tested whether the different SSH used in the fMRI environment are associated with different pain qualities as stimulation with different SSH were associated with different behavioral responses in animal studies (Lumb, 2002).

## MATERIALS AND METHODS

We conducted two experiments, one inside and one outside the fMRI scanner. Both experiments used the same thermal stimulation with steep and shallow SSH. Subjects were informed about the procedure and provided written informed consent. To familiarize the participants with the experimental procedure and the stimulus types, each subject received a brief demonstration of the thermal stimulation prior to the experiment. Participants were otherwise naive about the purpose of the experiments. No subject had any history of neurological, psychiatric, or pain disorder. They were free to withdraw from the experiment at any time. The procedure was approved by the local ethics committee of the Friedrich Schiller University of Jena.

### DETERMINATION OF THE PAIN SENSITIVITY

Thermal stimuli were applied by a fMRI-compatible Peltier thermode (Medoc Advanced Medical systems; Ramat Yishai, Israel). The thermode had a surface area of 9 cm<sup>2</sup>. Subjects were instructed to rate a series of thermal stimuli applied to the thenar eminence of their left hand using a modified Ellermeier scale (Ellermeier et al., 1991). This scale starts with 0 for “no pain” with an open scale with verbal description 1–10 = “just perceived,” 11–20 = “clearly perceived but not painful,” 21–30 = “very slightly painful,” 31–40 = “slightly painful,” 41–50 = “medium pain,” 51–60 = “strong pain,” 61–70 = “very strong pain.” It was explained that pain should be rated with values higher than 70 if pain becomes worse. The original Ellermeier scale has good psychophysical properties

(Ellermeier et al., 1991). We included 20 additional steps at the lower end to represent non-painful perceptions. Subjects were instructed to make a judgment regarding the categories first and subsequently rate the pain intensity within the range defined by this category. The rating requested was just the discrete number of rating that was monitored for further analysis.

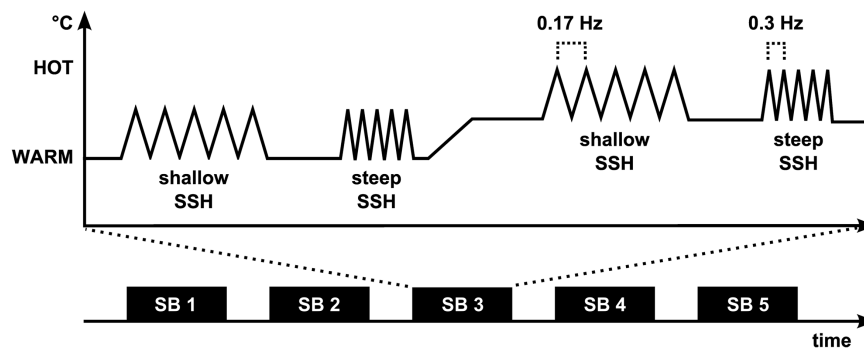
To determine the pain sensitivity, thermode temperature was increased to a maximal stimulation temperature of 44°C–49°C in steps of 1°C. The procedure was as follows: a starting temperature of 34°C was established. Then, one full ramp with rise and fall of 10°C (2.5°C/s) was applied providing a maximal temperature of 44°C. Subject’s intensity rating was recorded. The next starting temperature with a step of 1°C was established (up to a maximum of 39°C), followed by the next ramp with similar parameters (increase of 10°C with 2.5°C/s rise and fall). The procedure was finished at either 49°C maximal temperature or before maximal temperature of 49°C when subjects reported a rating of 51 or higher on the scale described above. This procedure allows the fitting of a stimulus-response curve presenting subjective ratings in dependence of the maximal temperature used for stimulation. It also familiarized the subjects with the kind of stimulation of the main experiments. For the succeeding main experiments, a  $T_{\text{hot}}$  was determined as the temperature where the subject reported a value of 50 on our modified Ellermeier scale.  $T_{\text{hot}}$  of all participants varied between 46.5°C and 49°C. Another maximal temperature of stimulation was used ( $T_{\text{warm}} = 40^\circ\text{C}$ ) providing ratings in the range below 20 on our scale.

### THERMAL STIMULATION

Trains of thermal stimuli with different SSH are used for the experiments. This is an ecologically valid procedure to induce pain percepts. Thermal stimuli were applied to the thenar eminence of the right hand. Subject received two different types of heat pulse trains (steep vs. shallow SSH) applied with two different temperature levels ( $T_{\text{hot}}$  vs.  $T_{\text{warm}}$ ). Heat pulse trains were balanced to control for order effects.

A design with four conditions was used, steep SSH with  $T_{\text{warm}}$ , steep SSH with  $T_{\text{hot}}$ , shallow SSH with  $T_{\text{warm}}$ , and shallow SSH with  $T_{\text{hot}}$  (Figure 1). The four conditions were presented in stimulation blocks. Five stimulation blocks containing one of each condition were presented throughout the whole experiment (Figure 1). Within a stimulation block, a baseline of at least 20 s (see below) was introduced between conditions (Figure 1). Each condition consisted of five heating ramps of identical type. During WARM conditions, temperature rose to 40°C ( $T_{\text{warm}}$ ), whereas in the HOT conditions temperatures rose to  $T_{\text{hot}}$ . The baseline temperature before stimulation was set to 10°C below  $T_{\text{warm}}/T_{\text{hot}}$  and rose to these target temperatures with two different slopes: steep SSH runs had a slope of 7.5°C/s and shallow SSH runs had a slope of 2.5°C/s (Figure 1). Thus, painful heat peaks of the steep SSH stimuli were applied with a frequency of 0.3 Hz, whereas painful heat peaks of the stimuli with shallow SSH were applied with a frequency of 0.17 Hz in the HOT conditions. There was a baseline interval between stimulation blocks of 30 s.

A 30 s time interval with a constant baseline temperature (10°C below  $T_{\text{warm}}$  in the WARM and 10°C below  $T_{\text{hot}}$  in the HOT conditions) was introduced between the steep and the shallow SSH



**FIGURE 1 | Experimental paradigm.** The fMRI experiment (Experiment 1) consisted of five stimulation blocks (SB). Each of the four stimulation conditions was presented once during each SB. Painful heat peaks of the steep SSH

stimuli were applied with a frequency of 0.3 Hz whereas painful heat peaks of the stimuli with shallow SSH were applied with a frequency of 0.17 Hz. During Experiment 2, shallow and steep SSH were applied only for the hot temperature.

conditions of each temperature. The baseline temperature rose over the course of 20 s from 10°C below  $T_{\text{warm}}$  to 10°C below  $T_{\text{hot}}$  for a change in stimulation from WARM to a succeeding HOT condition, or decreased from 10°C below  $T_{\text{hot}}$  to 10°C below  $T_{\text{warm}}$  for a change in the stimulation from HOT to a succeeding WARM condition, respectively (Figure 1). This temperature was kept for another 20 s before the next heating ramps began. The sample was split concerning the order of shallow and steep SSH heating to control for order effects of conditions.

### Experiment 1

Experiment 1 investigated the activation of the brainstem by means of fMRI for the different SSHs.

Sixteen healthy, right-handed subjects (seven male, nine female, 19–28 years) volunteered in the fMRI experiment. Subjects were paid €12 for completing the experiment. Prior to the experiment, the stimulus-response function to thermal stimulation of the subjects was examined as outlined above.

### FUNCTIONAL IMAGE ACQUISITION

Scanning was performed with a 3T magnetic resonance scanner (Tim Trio, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). The experiment started with a high-resolution T1-weighted scan of the brain (192 slices, TE = 5 ms, FOV: 256 mm × 256 mm, resolution: 1 mm × 1 mm × 1 mm) for anatomical referencing and visualization. A shimming procedure preceded the succeeding functional MR scanning. The first four volumes were discarded in order to improve field homogeneity. In the experimental fMRI run, 650 volumes were acquired using a T2\* weighted echo-planar sequence (TE = 75 ms, TR = 1.8 s; FOV = 192 mm × 192 mm). Each volume comprised 24 slices (2 mm thickness and 2 mm × 2 mm in-plane resolution) (see Figure A1 in Appendix) which were prescribed parallel to the brainstem. The FOV covered the *a priori*-defined region of interest which was centered around the PAG and enclosed the upper brainstem and the midbrain (Figures 2B, A1 in Appendix).

### fMRI PREPROCESSING

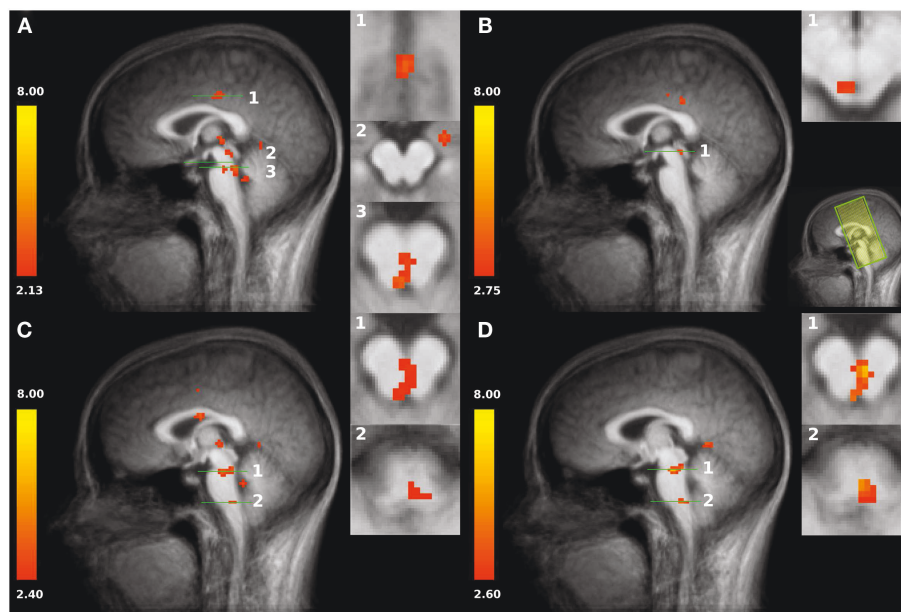
Preprocessing and analysis of fMRI data was performed using BrainVoyagerQX 2.1 (Brain Innovation, Maastricht, Netherlands).

Primarily, all volumes were realigned to the first volume in order to minimize effects of head movements on data analysis. Further data preprocessing comprised spatial (6 mm full-width half-maximum isotropic Gaussian kernel) and temporal smoothing (high pass filter: 15 cycles per run; low pass filter: 2.8 s; linear trend removal). The anatomical and functional images were co-registered (Figure A2 in Appendix) and normalized to the Talairach space (Talairach and Tournoux, 1988).

### fMRI STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed by multiple linear regression of the signal time course at each voxel. The expected blood oxygen-level-dependent (BOLD) signal change for each of the four conditions (predictors) was modeled by a canonical hemodynamic response function. A random-effects General Linear Model was used to identify associated brain activity in all acquired slices. To minimize false-positive results (Straube et al., 2008) we tested whether the detected clusters survived a correction for multiple comparisons. We used the approach as implemented in Brain Voyager (Goebel et al., 2006), which is based on a 3D extension of the randomization procedure described by Forman et al. (1995). This procedure is based on the estimate of the map's spatial smoothness and on an iterative procedure (Monte Carlo simulation) for estimating cluster-level false-positive rates. After 1000 iterations, the minimum cluster size threshold that yielded a cluster-level false-positive rate of 5% was applied to the statistical maps. Clusters reported here survived this control of multiple comparisons. For subsequent visualization of activated brain regions, the location of significantly activated regions was assessed by superimposing the results from group analysis on an averaged brain.

As the intent of this study was to characterize the changes in blood oxygen level dependent (BOLD) response to the painful stimulation, we compared the two different SSHs in the HOT conditions. The brain stem clusters found for this contrast constitute the basis for the analysis of further effects. The coordinates of the peak voxels were allocated to the anatomical structures with the assistance of an atlas of the human brain stem (Paxinos and Huang, 1995). For this comparison we also conducted repeated measures *t*-tests for the peak voxel of each structure.



**FIGURE 2 | (A)** Increased activation of both *HOT* conditions compared to baseline in the posterior cingulate cortex PCC (slice plane 1), amygdala (slice plane 2), and PAG/NRD (slice plane 3). **(B)** Increased activation to shallow SSH compared to baseline in superior part of the PAG (slice plane 1); Field of view (FOV) with coronal slices **(C)** Increased activation to steep

SSH compared to baseline in inferior part of the PAG, NRD (slice plane 1), and RVM (slice plane 2). **(D)** Increased activation to steep SSH compared to shallow SSH in PAG, NRD (slice plane 1), and RVM (slice plane 2). Statistical parametric maps are overlaid on a T1 scan (neurological convention, left = left).

Additionally, conditions we used repeated measures ANOVAs to assess the differential effects of the four conditions.

## Experiment 2

Experiment 2 was conducted to prove whether the different SSH are able to elicit different pain percepts. This is an important question with respect to the discussion concerning different types of afferents possibly involved during this type of stimulation.

Prior to the experiment, the stimulus-response function of the subjects was assessed analogously to Experiment 1. Stimuli with different SSH were then applied similarly to Experiment 1 with two exceptions: first, there was no *WARM* condition included. Second, the *HOT* condition was presented 10 times (5 times with steep and 5 times with shallow SSH). Directly after each *HOT* condition, subjects were requested to indicate how the stimuli of different SSHs were perceived. We used a (restricted) three-item verbal descriptor list which has been shown that it can reliably indicate whether the pain sensation evoked by the physical stimulus is the result of predominantly A $\delta$  (first pain) or C-fiber activity (second pain) (Beissner et al., 2010). According to Beissner et al. (2010), “pricking” is an indicator for the first pain, while “pressing” or “dull” are indicators for the second pain. Thus, subjects were requested to choose the appropriate perception(s) from this list of three adjectives for the previous stimulation.

Twenty-three healthy right-handed subjects (3 male, 20 female, 19–28 years) volunteered in Experiment 2. Subjects were paid €5 for completing the experiment.

For the analysis of the data of Experiment 2, odds ratios (OR) were calculated separately for each of the three descriptors

according to Beissner et al. (2010) as  $(A-D)/(B-C)$ . The capital letters have the following meaning:

- A: number of selections of the given descriptor for stimulations with steep SSH;
- B: total number of stimulations with steep SSH minus A (i.e., the number of selections of the given descriptor for stimulations with steep SSH);
- C: number of selection of the given descriptor for stimulations with shallow SSH;
- D: total number of stimulations with shallow SSH minus C (i.e., number of selection of the given descriptor for stimulations with shallow SSH).

If “pricking” will be chosen more often for shallow SSH ( $OR < 1$ ), then we might conclude that this stimulation preferentially activates A $\delta$ -fibers. Accordingly, if “pressing” and/or “dull” will be chosen more often for steep SSH ( $OR > 1$ ), then we might conclude that this stimulation preferentially activates C-fibers. Ninety-five percent confidence intervals, calculated as  $OR \pm 1.96 \cdot (1/A + 1/B + 1/C + 1/D)^{0.5}$ , were utilized to evaluate the significance of the respective ORs.

## RESULTS

### EXPERIMENT 1

First, we tested whether brain stem regions show activation during the noxious thermal stimulation compared to baseline. We found activation to both SSH in the painful *HOT* conditions compared to baseline in an inferior part of the PAG, probably including

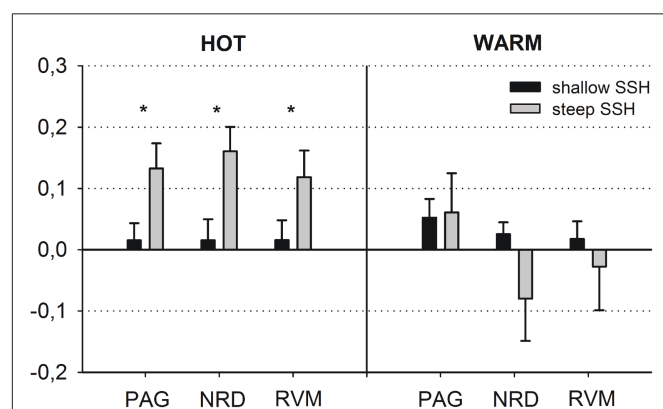


nucleus Raphe dorsalis (NRD) according to (Paxinos and Huang, 1995) [ $t(15) = 3.354$ ,  $p < 0.005$ ,  $x, y, z$ : 0, -29, -20] (**Figure 2A**, No. 3). More specifically, stimulation with shallow SSHs (vs. baseline) led to higher activation in a more superior part of the PAG [ $t(15) = 3.24$ ,  $p < 0.01$ ,  $x, y, z$ : -3, -28, -6, **Figure 2B**], whereas the stimulation with the steep SSHs yielded higher activation in the PAG/NRD complex [ $t(15) = 3.77$ ,  $p < 0.005$ ,  $x, y, z$ : 1, -25, -19, **Figure 2C**]. Furthermore, the steep SSHs in the  $T_{\text{hot}}$  condition showed activation in a brain stem cluster that probably represents the RVM according to (Paxinos and Huang, 1995) [ $t(15) = 3.12$ ,  $p < 0.01$ ,  $x, y, z$ : 3, -33, -43, **Figure 2C**]. More importantly, we investigated whether these brain stem regions show differential responses under the two painful experimental conditions (*HOT*), i.e., with steep vs. shallow SSHs. This contrast revealed significantly stronger activation in the inferior part of the PAG [ $t(15) = 3.54$ ,  $p < 0.005$ , 16 voxel,  $x, y, z$ : 1, 31, 17], NRD [ $t(15) = 4.93$ ,  $p < 0.001$ , 40 voxel,  $x, y, z$ : 2, 25, 18], and RVM [ $t(15) = 3.82$ ,  $p < 0.005$ , 16 voxel,  $x, y, z$ : 2, 30, 42]. No significant differences were found for the comparison between steep and shallow SSH in the *WARM* conditions (PAG [ $t(15) = 0.18$ ,  $p > 0.1$ ], NRD [ $t(15) = 1.57$ ,  $p > 0.1$ ], and RVM [ $t(15) = 0.53$ ,  $p > 0.1$ ]). The clusters of higher activation to steep vs. shallow SSHs are shown in **Figure 2D**;  $\beta$ -values of BOLD responses are shown in **Figure 3**. In contrast to the higher activation observed for steep SSHs, we did not find any statistically significant difference for the comparison shallow SSHs vs. steep SSHs for  $T_{\text{hot}}$ .

Repeated measures ANOVAs for main effects and interactions of all other conditions were performed for  $\beta$ -values of peak voxels

where significant effects were found for the contrast of interest, i.e., steep vs. shallow SSH in the *HOT* condition. ANOVA revealed a main effect of temperature for the NRD cluster with stronger activation for  $T_{\text{hot}}$ , a main effect of type of SSH in PAG with stronger activation for steep SSH, and an interaction for temperature  $\times$  SSH in the NRD (**Table 1**). The significant interaction term for the NRD was investigated with a contrast analysis. There is a higher activation for steep SSH vs. shallow SSH in the *HOT* condition [ $t(15) = 4.932$ ,  $p < 0.001$ ], but no significant difference in activation between steep and shallow SSH in the *WARM* condition. Conversely, we found a higher activation for steep SSH with  $T_{\text{hot}}$  as compared to with  $T_{\text{warm}}$  [ $t(15) = 4.058$ ,  $p = 0.001$ ] whereas no difference was found for the shallow SSH between  $T_{\text{hot}}$  and  $T_{\text{warm}}$ .

Second, we used our restricted field of view (remember that the acquired slices concentrated on brainstem activation and did not allow the mapping of the whole “neuromatrix of pain” (Treede et al., 1999; Tracey and Mantyh, 2007; Iannetti and Mouraux, 2010; Schweinhardt and Bushnell, 2010)) to prove our experimental manipulation. We found higher activations to both SSH in the painful  $T_{\text{hot}}$  conditions compared to baseline in the posterior cingulate cortex [PCC,  $t(15) = 3.498$ ,  $p < 0.005$ , 252 voxel,  $x, y, z$ : 1, -19, 35; **Figure 2A**, No. 1], in left amygdala [ $t(15) = 3.44$ ,  $p < 0.005$ , 312 voxel,  $x, y, z$ : 21, -10, -12; **Figure 2A**, No. 2], and in the medial thalamus [ $t(15) = 3.19$ ,  $p < 0.01$ , 40 voxel,  $x, y, z$ : -1, -22, 1; **Figure 2**]. These results indicate that our paradigm with different SSH is suitable to activate brain regions that have been found to process noxious thermal stimuli in other studies (Peyron et al., 2000).



**FIGURE 3 | Schematic overview of the blood oxygen level dependent (BOLD) responses in the periaqueductal gray (PAG), the nucleus Raphe dorsalis (NRD), and the rostral ventromedial medulla (RVM) (steep vs. shallow SSH for  $T_{\text{hot}}$  and  $T_{\text{warm}}$  conditions). The figure depicts means  $\pm$  SE of parameter estimates for the peak voxel of the structures.**

## EXPERIMENT 2

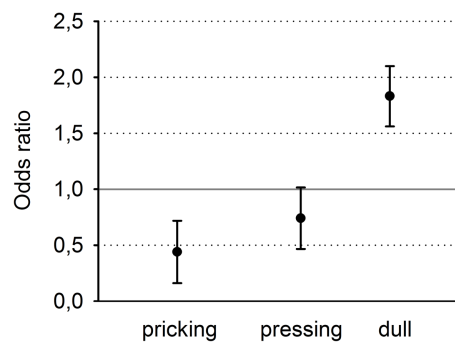
Odds ratios (and 95% confidence intervals) were calculated separately for the three descriptors (**Figure 4**). Clearly, the descriptor “pricking” which is associated with first pain was chosen significantly more often for the stimulation with the shallow SSH, whereas the descriptor “dull” which is associated with second pain, was chosen significantly more often for the stimulus with the steep SSH. The descriptions for “pressing” did not reach a significant discrimination between the different SSH (**Figure 4**).

## DISCUSSION

Using different SSH, our primary finding is a stronger BOLD activity in response to trains of painful heat stimuli with steep SSH as compared to trains of painful heat stimuli with shallow SSH. Higher activation was found in the inferior part of the PAG, probably including the NRD according to (Paxinos and Huang, 1995), and a cluster that probably represents the RVM according to (Paxinos and Huang, 1995). We did not find any stronger activation in the brain stem for the contrast shallow vs. steep SSH. Thus, this

**Table 1 | Main effects and interactions of parameter estimates for the factors Temperature and SSH within the brain stem.**

	Talairach $x, y, z$	Volume	Temperature	SSH	Temperature $\times$ SSH
PAG	1, -31, -17	16	$F(1, 15) = 0.203$ , $p > 0.1$	$F(1, 15) = 5.607$ , $p = 0.032$	$F(1, 15) = 2.977$ , $p > 0.1$
NRD	-2, -25, -18	40	$F(1, 15) = 13.303$ , $p = 0.002$	$F(1, 15) = 0.326$ , $p > 0.1$	$F(1, 15) = 10.631$ , $p = 0.005$
RVM	2, -30, -42	16	$F(1, 15) = 3.17$ , $p = 0.095$	$F(1, 15) = 0.522$ , $p > 0.1$	$F(1, 15) = 3.215$ , $p = 0.0903$



**FIGURE 4 | Odds ratios and 95% confidence intervals of the three descriptors, sorted from left to right for increasing selectivity for second pain and decreasing selectivity for first pain.**

method is able to differentially activate structures in the human brain stem. To our knowledge, this is the first time that differential activation to peripheral noxious stimulation is demonstrated in humans.

The stronger activation in the PAG/NRD complex and the RVM observed to steep vs. shallow SSH is surprising with respect to animal studies. In animal experiments, the shallow SSH, and not the steep SSH yielded more activation. Several reasons might account for this result. First, the maximal temperatures of stimulation differed between the present experiment (49°C) and the animal studies [e.g., 55°C (Lumb, 2002)]. It is well known that the characteristics of nociceptors differ in their response behavior for this temperature range (Behbehani, 1995). Second, the differences might be due to our spatial resolution. The resolution of brain scans with 2 mm × 2 mm × 2 mm in the present study might not have been sufficiently high to detect activations in different columns of the PAG. Third and probably most important, single ramps with shallow SSH were employed in the animal experiments. Such stimulation was shown to preferentially activate C-fibers, whereas single steep SSH are able to preferentially excite Aδ-fibers (Lumb, 2002; Lumb et al., 2002). In contrast to the animal experiments, a train of five succeeding heating ramps without gaps was employed in our study. Thereby, the steep SSH resulted in a frequency of heat peaks of 0.3 Hz. A stimulus frequency of 0.3 Hz is known to produce the phenomenon of temporal summation of second pain, i.e., TSSP (Price et al., 1977; Herrero et al., 2000). TSSP is considered to result from C-fiber evoked responses in dorsal horn neurons, termed “windup” (Herrero et al., 2000; Sarlani and Greenspan, 2005). Thus, the involved fibers activated by the steep SSH in animal studies are Aδ-fibers while the activation with repeated steep SSH in our experiment might preferentially involve C-fibers. Following this interpretation, the activation of the brain stem by steep SSH of stimulus trains in our study has to be compared to the single shallow SSH in the animal experiments. Considering this, both experiments yielded similar results.

The results of Experiment 2 are of crucial importance for the latter consideration. It investigated the quality of pain percepts that are elicited by different SSHs in humans. Indeed, we

found evidence that the steep SSH was associated with the percept “dull” whereas the shallow SSH was associated with the percept “pricking.” In accordance with Beissner et al. (2010), these descriptors distinguish best between first pain and second pain. Thus, steep SSH might be associated with a predominant activation of C-fibers while the shallow SSH might be associated with a predominant activation of Aδ-fibers. This interpretation is in line with other studies using trains of painful thermal stimuli that were associated with different pain percepts (Price et al., 1977; Staud et al., 2007). Characteristics of first pain were associated with a frequency of 0.17 Hz between the painful heat peaks whereas characteristics of second pain were associated with a frequency of 0.3 Hz between the painful heat peaks (Price et al., 1977; Staud et al., 2007). However, it should be mentioned that heat is perceived as painful in humans only at temperatures above 43°C (Julius and Basbaum, 2001). Thus, just the top of each heating ramp can be considered as a painful heat peak. In the present study, the painful heat peaks of the steep SSH stimuli were applied with a frequency of 0.3 Hz whereas heat peaks of the stimuli with shallow SSH were applied with a frequency of 0.17 Hz so that these ramps fulfill the frequency criterion for painful stimulation. Taking together the two experiments, we suggest that the different SSH probably activate different types of peripheral input resulting in different pain percepts (first vs. second pain).

We found activation of the PAG and the RVM to stimulation with noxious heat to both types of SSH. Several brain imaging studies have observed activations in brainstem structures to nociceptive stimulation (Apkarian et al., 2005; Tracey and Mantyh, 2007; Eippert et al., 2009; Schweinhardt and Bushnell, 2010). Brainstem modulation of neuronal activity in the spinal cord has been reported since more than a century ago (Bernard, 1858) and is thought being involved in top-down control of pain. In particular, the midline PAG integrates input from the spinal cord, cerebral cortex, and numerous other brainstem nuclei (Apkarian et al., 2005; Eippert et al., 2009). Its stimulation in humans was shown to result in antinociception and analgesia (Hosobuchi et al., 1977). In contrast, its lesion might result in chronic pain (Basbaum and Fields, 1984). Our result of an increased activity in the inferior part of the PAG in response to steep as compared to shallow SSH might, therefore, be an important result. Based on the animal studies mentioned above, this higher activation might indicate that the steep SSH stimulation, but not the shallow SSH stimulation might trigger the nocifensive part of PAG. Moreover, the hypothesis that this type of activation might result in an activation of nocifensive reaction might be tested and, if true, possibly be used for chronic pain patients.

We found a higher activation within the inferior part of the PAG to stimulation with steep as compared to shallow SSH. This result is in line with previous studies in animals. Animal studies have found different activation patterns within distinct columns of the PAG to preferential C- and Aδ-fiber stimulation (Lumb, 2002; Lumb et al., 2002; Parry et al., 2008). It has also been proposed that the different columns of the PAG not only differ with respect to the influence of the ongoing nociceptive information processing as outlined above, but also mediate different coping strategies (Lumb et al., 2002). Preferential Aδ-fiber stimulation is

associated with activation of dorsolateral and lateral columns of the PAG which in turn result in active coping strategies (Lumb et al., 2002). The activation of these columns evokes sympathetic excitation. Passive coping strategies are closely linked to the ventrolateral columns of the PAG activated by preferential C-fiber stimulation. The activity of the ventrolateral PAG is associated with sympathoinhibition (Lumb et al., 2002). Correspondingly, the PAG mediates differential control of spinal nociception as part of a defensive response or as withdrawal. It has been established to carry out integrative functions for cardiovascular and respiratory regulation, for sensory modulation, and for different motor behaviors (Clement et al., 2000; Morgan and Carrière, 2001; Subramanian et al., 2008; Heinricher et al., 2009). Reflecting these results on our data, the findings of this study provide a hint that stimulation with steep SSH but not shallow SSH might engage nociceptive mechanisms as shallow SSH do not seem to influence the PAG in the same way as steep SSH.

Although our main focus in this study was the PAG, we found activations in two neighboring and functionally related areas, i.e., in NRD and RVM. The NRD is embedded in the ventromedial part of the PAG (Mantyh, 1982) and was shown to modulate responses caused by noxious stimulation of the spinal dorsal horn neurons by its descending projections (Yu et al., 1988). In addition, PAG and NRD project to the spinal cord indirectly via the RVM, which is situated centrally around the pontomedullary junction. It includes the NRM and the adjacent reticular formation. It is known to project diffusely to dorsal horn laminae, including superficial layers and deep dorsal horn structures (Fields and Heinricher, 1985). Similar to the PAG, the RVM has a dual role in pain control: it is as well able to inhibit and to facilitate nociceptive input and can thus be considered as the output of the midline pain-modulation system. Profound analgesia can be produced by stimulating the NRM which is due to a decrease in responsiveness of spinothalamic dorsal horn neurons to input from peripheral nociceptors (Besson and Chaouch, 1987). Alternatively, analgesia evoked by stimulation of the ventral sites of the PAG can be blocked by lesion of the RVM (Behbehani and Fields, 1979; Prieto et al., 1983). In the light of these data, activations found in the present study might mirror the descending pathway to the dorsal horn. These observations parallel the results of the present study that stronger activation in RVM can be observed in response to steep SSH.

We found stronger activation in response to steep SSH stimulation both in parts of the brain stem as well as in some other structures in the field of view, i.e., the PCC and the amygdala. As argued above, we suggest that stimulation with steep SSH might preferentially activate C-fiber input. In this sense, the fMRI results of our study are in line with previous studies that also found stronger activation to selective C-fiber stimulation compared to A $\delta$ -fiber stimulation. Stronger activations have been reported in structures associated with the affective processing of nociceptive information (i.e., ACC (Qiu et al., 2006); anterior insula (Weiss et al., 2008)). Similar to the present study these authors (Qiu et al., 2006; Weiss et al., 2008) also did not find any stronger activation to selective A $\delta$ -fiber

stimulation when comparing it with selective C-fiber stimulation. This might be another hint to the correctness of our suggestion concerning preferential C-fiber activation by steep SSH stimulation.

Several limitations of our study have to be considered that might influence future research. First, the conditions steep and shallow SSH were determined by the different slopes of heating. Different slopes affect the frequency of the painful heat peaks that are essential for the paradigm. There are two possibilities to proceed further, with the same number of stimuli within a condition (i.e., 5  $\times$  up and down) or the same duration within a condition, but a different number of stimuli within a condition. We decided to use the same number of stimuli to have the same number of painful events within a condition. However, this leads to different durations of stimulation between the two SSHs used. Future studies might explore the effects of the two types of SSHs using the same length but unequal number of painful events within a condition.

Second, the energy transmitted to the skin depends on the frequency and duration of stimulation within a condition. In our study, the transmitted energy (area under the curve) was higher in the shallow SSH condition. Future studies might utilize the same amount of transmitted energy. However, different slopes of heating will then request different durations of baseline between ramps. These segments in turn might rise additional percepts in difference to the heat stimulation that might influence the results. However, it should be mentioned that heat pain receptors start firing at about 43°C (Julius and Basbaum, 2001) so that it is quite difficult to produce ramps that have the same amount of energy in the painful range; moreover, it seems to be impossible to produce ramps with different SSH that have the same energy both in the noxious as well as in the innocuous temperature range. Taking this consideration into account, the difference in transferred energy above the temperature threshold of 43°C is smaller as compared to differences in transferred energy for the whole heating ramps.

Third (as mentioned earlier), the resolution of 2 mm  $\times$  2 mm  $\times$  2 mm might not be sufficient to detect further differentiation within the brain stem, especially within the PAG. Possibly, scanning with higher field strengths might identify a columnar organization of the human PAG.

In summary, we found stronger activation in the inferior part of the PAG and in the RVM in response to painful stimulation with steep SSH. These observations provide first evidence for selective activation of the midbrain structures PAG and RVM in the human brainstem by different SSH. Therefore, this stimulation can be used when human brainstem structures are in the focus of interest during nociception. The specific activation of the midbrain to steep SSH seems to be associated with the specific perception of second pain and might possibly be related to passive coping strategies.

## ACKNOWLEDGMENTS

Thanks to Maria Carl for her contribution in data acquisition and analyses. This study was funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF, No.: 01EC1003).

## REFERENCES

- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., and Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain* 9, 463–484. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.001
- Bandler, R., Keay, K. A., Floyd, N., and Price, J. (2000). Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping. *Brain Res. Bull.* 53, 95–104. doi:10.1016/S0361-9230(00)00313-0
- Basbaum, A. I., and Fields, H. L. (1984). Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu. Rev. Neurosci.* 7, 309–338. doi:10.1146/annurev.ne.07.030184.001521
- Behbehani, M. M. (1995). Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog. Neurobiol.* 46, 575–605. doi:10.1016/0301-0082(95)00009-K
- Behbehani, M. M., and Fields, H. L. (1979). Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Res.* 170, 85–93. doi:10.1016/0006-8993(79)90942-9
- Beissner, F., Brandau, A., Henke, C., Felden, L., Baumgartner, U., Treede, R. D., et al. (2010). Quick discrimination of A(delta) and C fiber mediated pain based on three verbal descriptors. *PLoS ONE* 5:e12944. doi:10.1371/journal.pone.0012944
- Bernard, C. (1858). *Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux*. Paris: J.-B. Baillière et fils.
- Besson, J. M., and Chaouch, A. (1987). Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol. Rev.* 67, 67–186.
- Bromm, B., and Treede, R. D. (1987a). Human cerebral potentials-evoked by Co2-laser stimuli causing pain. *Exp. Brain Res.* 67, 153–162. doi:10.1007/BF00269463
- Bromm, B., and Treede, R. D. (1987b). Pain related cerebral potentials: late and ultralate components. *Int. J. Neurosci.* 33, 15–23. doi:10.3109/00207458708985926
- Clement, C. I., Keay, K. A., Podzobenko, K., Gordon, B. D., and Bandler, R. (2000). Spinal sources of noxious visceral and noxious deep somatic afferent drive onto the ventrolateral periaqueductal gray of the rat. *J. Comp. Neurol.* 425, 323–344. doi:10.1002/1096-9861(20000925)425:3<323::AID-CNEI>3.0.CO;2-Z
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., et al. (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron* 63, 533–543. doi:10.1016/j.neuron.2009.07.014
- Ellermeier, W., Westphal, W., and Heidenfelder, M. (1991). On the “absoluteness” of category and magnitude scales of pain. *Percept. Psychophys.* 49, 159–166. doi:10.3758/BF03205035
- Fields, H. L., and Heinricher, M. M. (1985). Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 308, 361–374. doi:10.1098/rstb.1985.0037
- Forman, S. D., Cohen, J. D., Fitzgerald, M., Eddy, W. F., Mintun, M. A., and Noll, D. C. (1995). Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn. Reson. Med.* 33, 636–647. doi:10.1002/mrm.1910330508
- Goebel, R., Esposito, F., and Formisano, E. (2006). Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with brainvoyager QX: from single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. *Hum. Brain Mapp.* 27, 392–401. doi:10.1002/hbm.20249
- Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J. L., and Lumb, B. M. (2009). Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res. Rev.* 60, 214–225. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.009
- Herrero, J. F., Laird, J. M., and Lopez-Garcia, J. A. (2000). Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog. Neurobiol.* 61, 169–203. doi:10.1016/S0301-0082(99)00051-9
- Hosobuchi, Y., Adams, J. E., and Linchitz, R. (1977). Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 197, 183–186. doi:10.1126/science.301658
- Iannetti, G. D., and Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp. Brain Res.* 205, 1–12. doi:10.1007/s00221-010-2340-1
- Julius, D., and Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413, 203–210. doi:10.1038/35093019
- Lu, Y., Sweitzer, S. M., Laurito, C. E., and Yeomans, D. C. (2004). Differential opioid inhibition of C- and A delta-fiber mediated thermociception after stimulation of the nucleus raphe magnus. *Anesth. Analg.* 98, 414–419. doi:10.1213/01.ANE.0000094334.12027.06
- Lumb, B. M. (2002). Inescapable and escapeable pain is represented in distinct hypothalamic-midbrain circuits: specific roles for Delta- and C-nociceptors. *Exp. Physiol.* 87, 281–286. doi:10.1113/eph8702356
- Lumb, B. M., Parry, D. M., Semenenko, F. M., McMullan, S., and Simpson, D. A. (2002). C-nociceptor activation of hypothalamic neurones and the columnar organisation of their projections to the periaqueductal grey in the rat. *Exp. Physiol.* 87, 123–128. doi:10.1113/eph8702348
- Magerl, W., Ali, Z., Ellrich, J., Meyer, R. A., and Treede, R. D. (1999). C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. *Pain* 82, 127–137. doi:10.1016/S0304-3959(99)00061-5
- Mantyh, P. W. (1982). The midbrain periaqueductal gray in the rat, cat, and monkey – a Nissl, Weil, and Golgi analysis. *J. Comp. Neurol.* 204, 349–363. doi:10.1002/cne.902040406
- Miltner, W. H. R. (1989). *Ereigniskorrelierte Potentiale in der Schmerzmesung und Schmerzkontrolle*. Tübingen: Habilitationsschrift, Eberhard-Karls-Universität.
- Morgan, M. M., and Carrive, P. (2001). Activation of the ventrolateral periaqueductal gray reduces locomotion but not mean arterial pressure in awake, freely moving rats. *Neuroscience* 102, 905–910. doi:10.1016/S0306-4522(00)00513-3
- Parry, D. M., Macmillan, F. M., Koutisikou, S., McMullan, S., and Lumb, B. M. (2008). Separation of A-versus C-nociceptive inputs into spinal-brainstem circuits. *Neuroscience* 152, 1076–1085. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.01.018
- Paxinos, G., and Huang, X. (1995). *Atlas of the Human Brain Stem*. San Diego: Academic Press.
- Peyron, R., Laurent, B., and Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol. Clin.* 30, 263–288. doi:10.1016/S0987-7053(00)00227-6
- Price, D. D. (1988). *Psychological and Neural Mechanisms of Pain*. New York: Raven Press.
- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R., and Gracely, R. H. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 3, 57–68. doi:10.1016/0304-3959(77)90035-5
- Prieto, G. J., Cannon, J. T., and Liebeskind, J. C. (1983). N raphe magnus lesions disrupt stimulation-produced analgesia from ventral but not dorsal midbrain areas in the rat. *Brain Res.* 261, 53–57. doi:10.1016/0006-8993(83)91282-9
- Qiu, Y., Noguchi, Y., Honda, M., Nakata, H., Tamura, Y., Tanaka, S., et al. (2006). Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Cereb. Cortex* 16, 1289–1295. doi:10.1093/cercor/bhj071
- Sarlani, E., and Greenspan, J. D. (2005). Why look in the brain for answers to temporomandibular disorder pain? *Cells Tissues Organs* 180, 69–75. doi:10.1159/000086200
- Schweinhart, P., and Bushnell, M. C. (2010). Pain imaging in health and disease – how far have we come? *J. Clin. Invest.* 120, 3788–3797. doi:10.1172/JCI43498
- Staud, R., Craggs, J. G., Robinson, M. E., Perlstein, W. M., and Price, D. D. (2007). Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain* 129, 130–142. doi:10.1016/j.pain.2006.10.010
- Straube, T., Pohlack, S., Mentzel, H. J., and Miltner, W. H. (2008). Differential amygdala activation to negative and positive emotional pictures during an indirect task. *Behav. Brain Res.* 191, 285–288. doi:10.1016/j.bbr.2008.03.040
- Subramanian, H. H., Balnave, R. J., and Holstege, G. (2008). The midbrain periaqueductal gray control of respiration. *J. Neurosci.* 28, 12274–12283. doi:10.1523/JNEUROSCI.4168-08.2008
- Talairach, J., and Tournoux, P. (1988). *Coplanar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart: Thieme.
- Tracey, I., and Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature and its modulation for pain perception. *Neuron* 55, 377–391. doi:10.1016/j.neuron.2007.07.012
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., and Jones, A. K. P. (1999). The cortical representation of pain. *Pain* 79, 105–111. doi:10.1016/S0304-3959(98)00184-5
- Weiss, T., Straube, T., Boettcher, J., Hecht, H., Spohn, D., and Miltner, W. H. (2008). Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C- and A delta-fibers. *Neuroimage* 41, 1372–1381. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.047
- Yu, G. D., Guo, S. Y., Zhang, H. Q., and Yin, Q. Z. (1988). [Effect of dorsal raphe nucleus stimulation on



nociceptive response of dorsal horn neurons and efferent pathway analysis in rats]. *Sheng Li Xue Bao* 40, 231–239.

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any

commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 31 May 2013; accepted: 15 August 2013; published online: 06 September 2013.

Citation: Ritter A, Franz M, Dietrich C, Miltner WHR and Weiss

T (2013) Human brain stem structures respond differentially to noxious heat. *Front. Hum. Neurosci.* 7:530. doi: 10.3389/fnhum.2013.00530

This article was submitted to the journal *Frontiers in Human Neuroscience*.

Copyright © 2013 Ritter, Franz, Dietrich, Miltner and Weiss. This is an open-access article distributed under the terms of the

*Creative Commons Attribution License (CC BY)*. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## APPENDIX

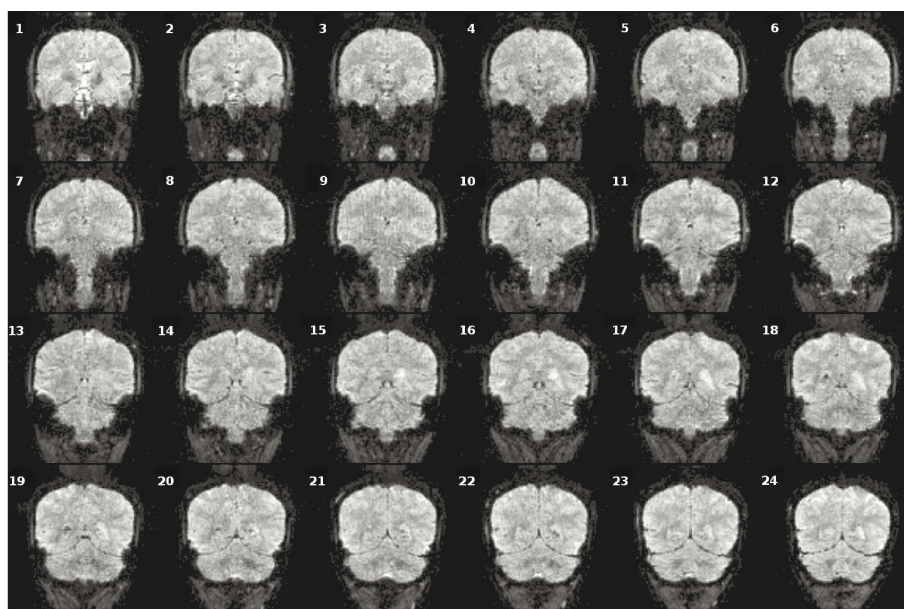


FIGURE A1 | Coronal slices (one volume) of fMRI data overlaid on a anatomical scan (neurological convention left = left).

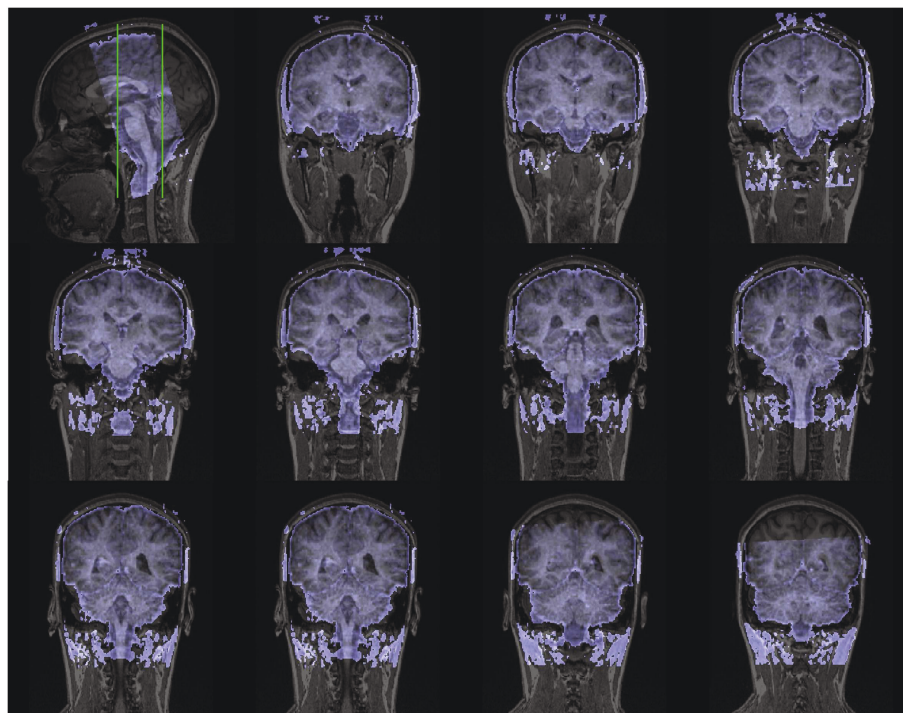


FIGURE A2 | Section (between green lines in mid – sagittal view) of the functional mean BOLD – data coregistered to the anatomical scan (neurological convention left = left).

## GESAMTLITERATURVERZEICHNIS

---

- Airaksinen, O., Brox, J. I., Cedraschi, C., Hildebrandt, J., Klaber-Moffett, J., Kovacs, F., et al. (2006). Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*, 15 Suppl 2, S192–300.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 9(4), 463–484.
- Arendt-Nielsen, L., & Chen, A. C. (2003). Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. *Neurophysiol Clin*, 33(6), 259–268.
- Bachmann, C. G., Rolke, R., Scheidt, U., Stadelmann, C., Sommer, M., Pavlakovic, G., et al. (2010). Thermal hypoaesthesia differentiates secondary restless legs syndrome associated with small fibre neuropathy from primary restless legs syndrome. *Brain*, 133, 762–770.
- Bair, M. J., Robinson, R. L., Katon, W., & Kroenke, K. (2003). Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*, 163(20), 2433–2445.
- Bandler, R. (1982). Induction of 'rage' following microinjections of glutamate into midbrain but not hypothalamus of cats. *Neurosci Lett*, 30(2), 183–188.
- Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M., & Tracey, I. (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*, 125(Pt 2), 310–319.
- Baron, R. (2000). Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *Anaesthetist*, 49(5), 373–386.
- Baron, R., & Saguer, M. (1993). Postherpetic neuralgia. Are C-nociceptors involved in signalling and maintenance of tactile allodynia? *Brain*, 116 ( Pt 6), 1477–1496.
- Baron, R., & Saguer, M. (1995). Mechanical allodynia in postherpetic neuralgia: evidence for central mechanisms depending on nociceptive C-fiber degeneration. *Neurology*, 45(12 Suppl 8), S63–65.
- Baron, R., & Wasner, G. (1998). Quantitative thermotest - investigations of thermal and nociceptive afferents in neuropathy. Is a multicentric approach useful to investigate rare painful neuropathies? *Schmerz*, 12(3), 209–211.

- Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1984). Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci*, 7, 309–338.
- Behbehani, M. M. (1995). Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol*, 46(6), 575–605.
- Behbehani, M. M., & Fields, H. L. (1979). Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Res*, 170(1), 85–93.
- Beissner, F., Brandau, A., Henke, C., Felden, L., Baumgartner, U., Treede, R. D., et al. (2010). Quick discrimination of A(delta) and C fiber mediated pain based on three verbal descriptors. *PLoS One*, 5(9), e12944.
- Benedetti, F., Mayberg, H. S., Wager, T. D., Stohler, C. S., & Zubieta, J. K. (2005). Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci*, 25(45), 10390–10402.
- Bernard, Claude. (1858). *Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux*. Paris.
- Besson, J. M., & Chaouch, A. (1987). Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev*, 67(1), 67–186.
- Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., & Buchel, C. (2006). Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*, 120(1–2), 8–15.
- Bingel, U., & Tracey, I. (2008). Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology (Bethesda)*, 23, 371–380.
- Blumenstiel, K., Gerhardt, A., Rolke, R., Bieber, C., Tesarz, J., Friederich, H. C., et al. (2011). Quantitative Sensory Testing Profiles in Chronic Back Pain Are Distinct From Those in Fibromyalgia. *Clinical J Pain*, 27(8), 682–690.
- Bragard, D., Chen, A. C., & Plaghki, L. (1996). Direct isolation of ultra-late (C-fibre) evoked brain potentials by CO<sub>2</sub> laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. *Neurosci Lett*, 209(2), 81–84.
- Breivik, Harald, Collett, Beverly, Ventafridda, Vittorio, Cohen, Rob, & Gallacher, Derek. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 10(4), 287–333.
- Brisson, M., Edmunds, W. J., Law, B., Gay, N. J., Walld, R., Brownell, M., et al. (2001). Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect*, 127(2), 305–314.

- Bromm, B., & Treede, R. D. (1984). Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO<sub>2</sub> laser stimulation. *Hum Neurobiol*, 3(1), 33–40.
- Bromm, B., & Treede, R. D. (1987a). Human Cerebral Potentials-Evoked by Co<sub>2</sub>-Laser Stimuli Causing Pain. *Exp Brain Res*, 67(1), 153–162.
- Bromm, B., & Treede, R. D. (1987b). Pain related cerebral potentials: late and ultralate components. *Int J Neurosci*, 33(1–2), 15–23.
- Byers, M. R., & Bonica, J. J. (2001). Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In J. J. Bonica & J. D. Loeser (Eds.), *Bonica's management of pain* (3rd ed.). Philadelphia, Pa.: Lippincott.
- Casanova-Molla, J., Grau-Junyent, J. M., Morales, M., & Valls-Sole, J. (2011). On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain*, 152(2), 410–418.
- Chapman, R. S., Cross, K. W., & Fleming, D. M. (2003). The incidence of shingles and its implications for vaccination policy. *Vaccine*, 21(19–20), 2541–2547.
- Clement, C. I., Keay, K. A., Podzbenko, K., Gordon, B. D., & Bandler, R. (2000). Spinal sources of noxious visceral and noxious deep somatic afferent drive onto the ventrolateral periaqueductal gray of the rat. *J Comp Neurol*, 425(3), 323–344.
- Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L., & Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52(3), 259–285.
- Coste, J., Delecoeuillierie, G., Cohen de Lara, A., Le Parc, J. M., & Paolaggi, J. B. (1994). Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: an inception cohort study in primary care practice. *BMJ*, 308(6928), 577–580.
- Crucchi, G., Sommer, C., Anand, P., Attal, N., Baron, R., Garcia-Larrea, L., et al. (2010). EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*, 17(8), 1010–1018.
- de Tommaso, M., Libro, G., Guido, M., Sciruicchio, V., Losito, L., & Puca, F. (2003). Heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO<sub>2</sub> laser stimulation in chronic tension-type headache. *Pain*, 104(1–2), 111–119.
- Defrin, R., Petrini, L., & Arendt-Nielsen, L. (2009). Spatial summation of thermal sensations depends on skin type and skin sensitivity. *Exp Brain Res*, 198(1), 29–36.

- Defrin, R., & Urca, G. (1996). Spatial summation of heat pain: a reassessment. *Pain*, 66(1), 23–29.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 134(1), 9–21.
- Derbyshire, S. W., Jones, A. K., Creed, F., Starz, T., Meltzer, C. C., Townsend, D. W., et al. (2002). Cerebral responses to noxious thermal stimulation in chronic low back pain patients and normal controls. *Neuroimage*, 16(1), 158–168.
- Desmond, R. A., Weiss, H. L., Arani, R. B., Soong, S. J., Wood, M. J., Fiddian, P. A., et al. (2002). Clinical applications for change-point analysis of herpes zoster pain. *J Pain Symptom Manage*, 23(6), 510–516.
- Diers, M., Koeppe, C., Diesch, E., Stolle, A. M., Holzl, R., Schiltenswolf, M., et al. (2007). Central processing of acute muscle pain in chronic low back pain patients: an EEG mapping study. *J Clin Neurophysiol*, 24(1), 76–83.
- Dworkin, R. H., Hartstein, G., Rosner, H. L., Walther, R. R., Sweeney, E. W., & Brand, L. (1992). A high-risk method for studying psychosocial antecedents of chronic pain: the prospective investigation of herpes zoster. *J Abnorm Psychol*, 101(1), 200–205.
- Dworkin, R. H., Johnson, R. W., Breuer, J., Gnann, J. W., Levin, M. J., Backonja, M., et al. (2007). Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*, 44 Suppl 1, S1–26.
- Dworkin, R. H., Nagasako, E. M., Johnson, R. W., & Griffin, D. R. J. (2002). Rash severity in herpes zoster: Correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol*, 46(6), 834–839.
- Dworkin, R. H., & Portenoy, R. K. (1996). Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain*, 67(2–3), 241–251.
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E. D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., et al. (2009). Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron*, 63(4), 533–543.
- Ellermeier, W., Westphal, W., & Heidenfelder, M. (1991). On the "absoluteness" of category and magnitude scales of pain. *Percept Psychophys*, 49(2), 159–166.
- Fahrenberg, Jochen. (1995). Somatic complaints in the German population. *J Psychosom Res*, 39(7), 809–817.

- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39(2), 175–191.
- Fields, H. L., Bry, J., Hentall, I., & Zorman, G. (1983). The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci*, 3(12), 2545–2552.
- Fields, H. L., & Heinricher, M. M. (1985). Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 308(1136), 361–374.
- Fields, H. L., Rowbotham, M., & Baron, R. (1998). Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis*, 5(4), 209–227.
- Fishbain, David A., Cole, Brandly, Lewis, John E., & Gao, Jinrun. (2014). What Is the Evidence that Neuropathic Pain Is Present in Chronic Low Back Pain and Soft Tissue Syndromes? An Evidence-Based Structured Review. *Pain Med*, 15(1), 4–15.
- Flor, H., Braun, C., Elbert, T., & Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett*, 224(1), 5–8.
- Flor, H., Diers, M., & Birbaumer, N. (2004). Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. *Neurosci Lett*, 361(1–3), 147–150.
- Flor, Herta. (2011). Neurobiologische und psychobiologische Faktoren der Chronifizierung und Plastizität. In Birgit Kröner-Herwig, Jule Frettlöh, Regine Klinger & Paul Nilges (Eds.), *Schmerzpsychotherapie Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung* (7., vollständig aktualisierte und überarbeitete Auflage ed., pp. 89–103). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Flor, Herta, & Turk, Dennis C. (2011). *Chronic pain: an integrated biobehavioral approach*. Seattle: IASP Press.
- Forman, S. D., Cohen, J. D., Fitzgerald, M., Eddy, W. F., Mintun, M. A., & Noll, D. C. (1995). Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn Reson Med*, 33(5), 636–647.
- Franz, M., Spohn, D., Ritter, A., Rolke, R., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2012). Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia. *Pain*, 153(8), 1687–1694.

- Freynhagen, R., & Baron, R. (2009). The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep*, 13(3), 185–190.
- Freynhagen, R., & Bennett, M. I. (2009). Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ*, 339, b3002.
- Fruhstorfer, H., Lindblom, U., & Schmidt, W. C. (1976). Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. [Case Reports]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39(11), 1071–1075.
- Garcia-Larrea, L., Convers, P., Magnin, M., Andre-Obadia, N., Peyron, R., Laurent, B., et al. (2002). Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain*, 125(Pt 12), 2766–2781.
- Geber, C., Baumgartner, U., Fechir, M., Vogt, T., Birklein, F., & Treede, R. D. (2011). Comparison of LEP and QST and their contribution to standard sensory diagnostic assessment of spinal lesions: a pilot study. *Neurol Sci*, 32(3), 401–410.
- Gebhart, G. F. (2004). Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev*, 27(8), 729–737.
- Gibson, S. J., Littlejohn, G. O., Gorman, M. M., Helme, R. D., & Granges, G. (1994). Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO<sub>2</sub> laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 58(2), 185–193.
- Giesecke, T., Gracely, R. H., Grant, M. A., Nachemson, A., Petzke, F., Williams, D. A., et al. (2004). Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum*, 50(2), 613–623.
- Goebel, R., Esposito, F., & Formisano, E. (2006). Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with brainvoyager QX: From single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. *Hum Brain Mapp*, 27(5), 392–401.
- Granovsky, Y., Matre, D., Sokolik, A., Lorenz, J., & Casey, K. L. (2005). Thermoreceptive innervation of human glabrous and hairy skin: a contact heat evoked potential analysis. *Pain*, 115(3), 238–247.
- Graven-Nielsen, Thomas, Aspegren Kendall, Sally, Henriksson, Karl G., Bengtsson, Mats, Sörensen, Jan, Johnson, Anders, et al. (2000). Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, 85(3), 483–491.



- Grotle, M., Brox, J. I., Veierod, M. B., Glomsrod, B., Lonn, J. H., & Vollestad, N. K. (2005). Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: patients consulting primary care for the first time. *Spine (Phila Pa 1976)*, 30(8), 976–982.
- Haanpää, M., Laippala, P., & Nurmikko, T. (2000). Allodynia and pinprick hypesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage*, 20(1), 50–58.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*. Goettingen: Hogrefe.
- Heinricher, M.M., Morgan, M.M.,. (1999). *Supraspinal mechanisms of opioid analgesia*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Herrero, J. F., Laird, J. M., & Lopez-Garcia, J. A. (2000). Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol*, 61(2), 169–203.
- Hosobuchi, Y. (1981). Periaqueductal gray stimulation in humans produces analgesia accompanied by elevation of beta-endorphin and ACTH in ventricular CSF. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*, 17, 109–122.
- Hosobuchi, Y., Adams, J. E., & Linchitz, R. (1977). Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science*, 197(4299), 183–186.
- Hu, L., Liang, M., Mouraux, A., Wise, R. G., Hu, Y., & Iannetti, G. D. (2011). Taking into account latency, amplitude, and morphology: improved estimation of single-trial ERPs by wavelet filtering and multiple linear regression. *J Neurophysiol*, 106(6), 3216–3229.
- Hu, L., Mouraux, A., Hu, Y., & Iannetti, G. D. (2010). A novel approach for enhancing the signal-to-noise ratio and detecting automatically event-related potentials (ERPs) in single trials. *Neuroimage*, 50(1), 99–111.
- Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res*, 205(1), 1–12.
- Jensen, O. K., Nielsen, C. V., & Stengaard-Pedersen, K. (2010). Low back pain may be caused by disturbed pain regulation A cross-sectional study in low back pain patients using tender point examination. *Eur J Pain*, 14(5), 514–522.
- Johnson, R., McElhaney, J., Pedalino, B., & Levin, M. (2007). Prevention of herpes zoster and its painful and debilitating complications. *Int J Infect Dis*, 11 Suppl 2, S43–48.

- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. [Review]. *Nature*, 413(6852), 203–210.
- Jung, T. P., Makeig, S., Humphries, C., Lee, T. W., McKeown, M. J., Iragui, V., et al. (2000). Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*, 37(2), 163–178.
- Kahle, Werner, Frotscher, Michael, Leonhardt, Helmut, & Platzter, Werner. (2001). *Nervensystem und Sinnesorgane* (7., vollst. überarb. Aufl. ed.). Stuttgart [u.a.]: Thieme [u.a.].
- Katz, J., McDermott, M. P., Cooper, E. M., Walther, R. R., Sweeney, E. W., & Dworkin, R. H. (2005). Psychosocial risk factors for postherpetic neuralgia: a prospective study of patients with herpes zoster. *J Pain*, 6(12), 782–790.
- Khalili, N., Wendelschafer-Crabb, G., Kennedy, W. R., & Simone, D. A. (2001). Influence of thermode size for detecting heat pain dysfunction in a capsaicin model of epidermal nerve fiber loss. *Pain*, 91(3), 241–250.
- Kleinböhl, D., Holzl, R., Moltner, A., Rommel, C., Weber, C., & Osswald, P. M. (1999). Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain*, 81(1–2), 35–43.
- Kleinböhl, D., Trojan, J., Konrad, C., & Holzl, R. (2006). Sensitization and habituation of AMH and C-fiber related percepts of repetitive radiant heat stimulation. *Clin Neurophysiol*, 117(1), 118–130.
- Krauth, C., Grobe, T., Hoopmann, M., Schwartz, FW, & Walter, U (2005). Krankheitskosten, und Einsparpotenziale. In Jan Hildebrandt, Gerd Müller, Michael Pfingsten, Michael Ahrens & Pfingsten Hildebrandt Müller (Eds.), *Lendenwirbelsäule : Ursachen, Diagnostik und Therapie von Rückenschmerzen* (pp. 14–26). München: Elsevier.
- Langevin, H. M., & Sherman, K. J. (2007). Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms. *Med Hypotheses*, 68(1), 74–80.
- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*, 10(9), 895–926.
- Laursen, B. S., Bajaj, P., Olesen, A. S., Delmar, C., & Arendt-Nielsen, L. (2005). Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain*, 9(3), 267–275.

- Lautenbacher, S., Galfé, G., Karlbauer, G., Moltner, A., & Strian, F. (1990). Effects of chronic back pain on the perception of experimental heat pain. *Percept Mot Skills*, 71(3 Pt 2), 1283–1292.
- Leipold, E., Liebmann, L., Korenke, G. C., Heinrich, T., Giesselmann, S., Baets, J., et al. (2013). A de novo gain-of-function mutation in SCN11A causes loss of pain perception. *Nat Genet*, 45(11), 1399–1404.
- Lorenz, J., Grasedyck, K., & Bromm, B. (1996). Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100(2), 165–168.
- Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(Pt 5), 1079–1091.
- Lorenz, Jürgen, & Baumgärtner, Ulf. (2010). Apparative Diagnostik. In Thomas Standl & Kamayni Agarwal (Eds.), *Schmerztherapie : Akutschmerz, chronischer Schmerz, Palliativmedizin* (2., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed., pp. 87–95). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Lu, Y., Sweitzer, S. M., Laurito, C. E., & Yeomans, D. C. (2004). Differential opioid inhibition of C- and A delta- fiber mediated thermnociception after stimulation of the nucleus raphe magnus. *Anesth Analg*, 98(2), 414–419.
- Lumb, B. M. (2002). Inescapable and escapable pain is represented in distinct hypothalamic-midbrain circuits: specific roles for Adelta- and C-noci-ceptors. *Exp Physiol*, 87(2), 281–286.
- Lumb, B. M., Parry, D. M., Semenenko, F. M., McMullan, S., & Simpson, D. A. (2002). C-nociceptor activation of hypothalamic neurones and the columnar organisation of their projections to the periaqueductal grey in the rat. *Exp Physiol*, 87(2), 123–128.
- Lynn, B., & Baranowski, R.A. (1987). Relative numbers and properties of cutaneous noiceptors in different species. In R.F. Schmidt, H. G. Schaible & C. Vahle-Hinz (Eds.), *Fine afferent nerve fibers and pain* (pp. 86–94). Weinheim: VHC.
- Magerl, W., Ali, Z., Ellrich, J., Meyer, R. A., & Treede, R. D. (1999). C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. *Pain*, 82(2), 127–137.
- Magerl, W., Krumova, E. K., Baron, R., Tolle, T., Treede, R. D., & Maier, C. (2010). Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*, 151(3), 598–605.

- Magerl, W., & Treede, R.-D. (2011). Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In Birgit Kröner-Herwig, Jule Frettlöh, Regine Klinger & Paul Nilges (Eds.), *Schmerzpsychotherapie Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung* (7., vollständig aktualisierte und überarbeitete Auflage ed., pp. 30–74). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Maier, C., Baron, R., Tolle, T. R., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., et al. (2010). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*, 150(3), 439–450.
- Maniadakis, N., & Gray, A. (2000). The economic burden of back pain in the UK. *Pain*, 84(1), 95–103.
- Mantyh, P. W. (1982). The Midbrain Periaqueductal Gray in the Rat, Cat, and Monkey - a Nissl, Weil, and Golgi Analysis. *J Comp Neurol*, 204(4), 349–363.
- Mantyselka, P., Kumpusalo, E., Ahonen, R., Kumpusalo, A., Kauhanen, J., Viinamäki, H., et al. (2001). Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*, 89(2–3), 175–180.
- Mayer, D. J. (1984). Analgesia produced by electrical stimulation of the brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 8(4–6), 557–564.
- McCracken, L. M., Faber, S. D., & Janeck, A. S. (1998). Pain-related anxiety predicts non-specific physical complaints in persons with chronic pain. *Behav Res Ther*, 36(6), 621–630.
- Meeus, M., Roussel, N. A., Truijen, S., & Nijs, J. (2010). Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med*, 42(9), 884–890.
- Mendell, L. M., & Wall, P. D. (1965). Responses of Single Dorsal Cord Cells to Peripheral Cutaneous Unmyelinated Fibres. *Nature*, 206, 97–99.
- Messlinger, K. (1996). Functional morphology of nociceptive and other fine sensory endings (free nerve endings) in different tissues. *Prog Brain Res*, 113, 273–298.
- Meyer, R., Ringkamp, M., Campbell, J., & Raja, S. (2006). Peripheral mechanism of cutaneous nociception. In Stephen B. MacMahon, Martin Koltzenburg, Patrick David Wall & Ronald Melzack (Eds.), *Wall and Melzack's textbook of pain* (5. ed., pp. XVIII, 1239 S.). Philadelphia, Pa.: Elsevier.
- Miltner, W. H. R. (1989). *Ereigniskorrelierte Potentiale in der Schmerzmessung und Schmerzkontrolle*. Habilitationsschrift, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen.

- Morgan, M. M., & Carrive, P. (2001). Activation of the ventrolateral periaqueductal gray reduces locomotion but not mean arterial pressure in awake, freely moving rats. *Neuroscience*, 102(4), 905–910.
- Mouraux, A., Iannetti, G. D., & Plaghki, L. (2010). Low intensity intra-epidermal electrical stimulation can activate Delta-nociceptors selectively. *Pain*, 150(1), 199–207.
- Mouraux, A., Rage, M., Bragard, D., & Plaghki, L. (2012). Estimation of intraepidermal fiber density by the detection rate of nociceptive laser stimuli in normal and pathological conditions. *Neurophysiol Clin*, 42(5), 281–291.
- Nagel, B., Gerbershagen, H. U., Lindena, G., & Pfingsten, M. (2002). Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire. *Schmerz*, 16(4), 263–270.
- Nathan, P. W., Smith, M. C., & Cook, A. W. (1986). Sensory Effects in Man of Lesions of the Posterior Columns and of Some Other Afferent Pathways. *Brain*, 109, 1003–1041.
- O'Neill, S., Manniche, C., Graven-Nielsen, T., & Arendt-Nielsen, L. (2007). Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *Eur J Pain*, 11(4), 415–420.
- Oaklander, A. L. (2001). The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles. *Pain*, 92(1–2), 139–145.
- Oaklander, A. L. (2008). Mechanisms of pain and itch caused by herpes zoster (shingles). *J Pain*, 9(1 Suppl 1), S10–18.
- Oaklander, A. L., Romans, K., Horasek, S., Stocks, A., Hauer, P., & Meyer, R. A. (1998). Unilateral postherpetic neuralgia is associated with bilateral sensory neuron damage. *Ann Neurol*, 44(5), 789–795.
- Ochoa, J., & Mair, W. G. (1969). The normal sural nerve in man. I. Ultrastructure and numbers of fibres and cells. *Acta Neuropathol*, 13(3), 197–216.
- Ohayon, M. M., & Stingl, J. C. (2012). Prevalence and comorbidity of chronic pain in the German general population. *J Psychiatr Res*, 46(4), 444–450.
- Opsommer, E., Weiss, T., Miltner, W. H., & Plaghki, L. (2001). Scalp topography of ultralate (C-fibres) evoked potentials following thulium YAG laser stimuli to tiny skin surface areas in humans. *Clin Neurophysiol*, 112(10), 1868–1874.

- Opsommer, E., Weiss, T., Plaghki, L., & Miltner, W. H. (2001). Dipole analysis of ultralate (C-fibres) evoked potentials after laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in humans. *Neurosci Lett*, 298(1), 41–44.
- Parry, D. M., Macmillan, F. M., Koutsikou, S., McMullan, S., & Lumb, B. M. (2008). Separation of A- versus C-nociceptive inputs into spinal-brainstem circuits. *Neuroscience*, 152(4), 1076–1085.
- Paxinos, George, & Huang, Xu-Feng. (1995). *Atlas of the human brainstem*. San Diego [u.a.]: Academic Press.
- Peters, M. L., Schmidt, A. J., & Van den Hout, M. A. (1989). Chronic low back pain and the reaction to repeated acute pain stimulation. *Pain*, 39(1), 69–76.
- Petersen, K. L., Fields, H. L., Brennum, J., Sandroni, P., & Rowbotham, M. C. (2000). Capsaicin evoked pain and allodynia in post-herpetic neuralgia. *Pain*, 88(2), 125–133.
- Petersen, K. L., Rice, F. L., Suess, F., Berro, M., & Rowbotham, M. C. (2002). Relief of post-herpetic neuralgia by surgical removal of painful skin. *Pain*, 98(1–2), 119–126.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia - imaging a shared neuronal network. *Science*, 295(5560), 1737–1740.
- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Clin Neurophysiol*, 30(5), 263–288.
- Pfingsten, M., & Hildebrandt, J. (2011). Rückenschmerzen. In B Kröner-Herwig (Ed.), *Schmerzpsychotherapie : Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung* (7., vollst. aktualisierte und überarb. Aufl. ed., pp. 432–451). Berlin [u.a.]: Springer Medizin.
- Pfingsten, M., Korb, J., & Hasenbring, M. (2011). Psychologische Mechanismen der Chronifizierung – Konsequenzen für die Prävention. In Birgit Kröner-Herwig (Ed.), *Schmerzpsychotherapie : Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung* (7., vollst. aktualisierte und überarb. Aufl. ed., pp. 116–132). Berlin [u.a.]: Springer Medizin.
- Plaghki, L., & Mouraux, A. (2003). How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Clin Neurophysiol*, 33(6), 269–277.

- Porreca, F., Ossipov, M. H., & Gebhart, G. F. (2002). Chronic pain and medullary descending facilitation. [Review]. *Trends Neurosci*, 25(6), 319–325.
- Price, D. D. (1996). Selective activation of A-delta and C nociceptive afferents by different parameters of nociceptive heat stimulation: a tool for analysis of central mechanisms of pain. *Pain*, 68(1), 1–3.
- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R., & Gracely, R. H. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3(1), 57–68.
- Price, D.D. (1988). *Psychological and Neural Mechanisms of Pain*. New York: Raven Press.
- Prieto, G. J., Cannon, J. T., & Liebeskind, J. C. (1983). N. raphe magnus lesions disrupt stimulation-produced analgesia from ventral but not dorsal midbrain areas in the rat. *Brain Res*, 261(1), 53–57.
- Puta, C., Schulz, B., Schoeler, S., Magerl, W., Gabriel, B., Gabriel, H. H., et al. (2012). Enhanced sensitivity to punctate painful stimuli in female patients with chronic low back pain. *BMC Neurol*, 12, 98.
- Puta, C., Schulz, B., Schoeler, S., Magerl, W., Gabriel, B., Gabriel, H. H. W., et al. (2013). Somatosensory Abnormalities for Painful and Innocuous Stimuli at the Back and at a Site Distinct from the Region of Pain in Chronic Back Pain Patients. *Plos One*, 8(3).
- Qiu, Y., Noguchi, Y., Honda, M., Nakata, H., Tamura, Y., Tanaka, S., et al. (2006). Brain processing of the signals ascending through unmyelinated C fibers in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Cereb Cortex*, 16(9), 1289–1295.
- Quante, M., Lorenz, J., Vesper, M., Bretschneider, B., Schmelzle, R., & Bromm, B. (2003). Sensory reinnervation of myocutaneous flaps revealed by infrared laser evoked sensations and brain potentials. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 17(1), 58–65.
- Rage, M., Van Acker, N., Knaapen, M. W., Timmers, M., Streffer, J., Hermans, M. P., et al. (2011). Asymptomatic small fiber neuropathy in diabetes mellitus: investigations with intraepidermal nerve fiber density, quantitative sensory testing and laser-evoked potentials. *J Neurol*, 258(10), 1852–1864.
- Rainville, P., Carrier, B., Hofbauer, R. K., Bushnell, M. C., & Duncan, G. H. (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*, 82(2), 159–171.

- Ramond, A., Bouton, C., Richard, I., Roquelaure, Y., Baufreton, C., Legrand, E., et al. (2011). Psychosocial risk factors for chronic low back pain in primary care - a systematic review. *Fam Pract*, 28(1), 12–21.
- Ritter, A., Franz, M., Dietrich, C., Miltner, W. H., & Weiss, T. (2013). Human brain stem structures respond differentially to noxious heat. *Front Hum Neurosci*, 7, 530.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., et al. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3), 231–243.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., et al. (2006). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*, 10(1), 77–88.
- Roussel, N. A., Nijs, J., Meeus, M., Mylius, V., Fayt, C., & Oostendorp, R. (2013). Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain: fact or myth? *Clin J Pain*, 29(7), 625–638.
- Rowbotham, M. C., & Fields, H. L. (1996). The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain*, 119, 347–354.
- Rowbotham, M. C., Yosipovitch, G., Connolly, M. K., Finlay, D., Forde, G., & Fields, H. L. (1996). Cutaneous innervation density in the allodynic form of postherpetic neuralgia. *Neurobiol Dis*, 3(3), 205–214.
- Samwel, H. J., Evers, A. W., Crul, B. J., & Kraaijaat, F. W. (2006). The role of helplessness, fear of pain, and passive pain-coping in chronic pain patients. *Clin J Pain*, 22(3), 245–251.
- Sarlani, E., & Greenspan, J. D. (2005). Why look in the brain for answers to temporomandibular disorder pain? *Cells Tissues Organs*, 180(1), 69–75.
- Schmader, K. (2007). Herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *Clin Geriatr Med*, 23(3), 615–632, vii–viii.
- Schmidt, C. O., Fahland, R. A., & Kohlmann, T. (2011). Epidemiologie und gesundheitsökonomische Aspekte des chronischen Schmerzes. In Birgit Kröner-Herwig, Jule Frettlöh, Regine Klinger & Paul Nilges (Eds.), *Schmerzpsychotherapie Grundlagen - Diagnostik - Krankheitsbilder - Behandlung* (7., vollständig aktualisierte und überarbeitete Auflage ed., pp. 16–25). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag



- Schmidt, C. O., Raspe, H., Pfingsten, M., Hasenbring, M., Basler, H. D., Eich, W., et al. (2007). Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine (Phila Pa 1976)*, 32(18), 2005–2011.
- Schumacher, J., & Braehler, E. (1999). The prevalence of pain in the German population: results of population-based studies with the Giessen Subjective Complaints List (Giessener Beschwerdebogen GBB). *Schmerz*, 13(6), 375–384.
- Schweinhart, P., & Bushnell, M. C. (2010). Pain imaging in health and disease - how far have we come? *J Clin Invest*, 120(11), 3788–3797.
- Sherrington, C.S. (1906). *The Integrative Action of the Nervous System.*: Yale University Press.
- Simone, D. A., & Kajander, K. C. (1997). Responses of cutaneous A-fiber nociceptors to noxious cold. *J Neurophysiol*, 77(4), 2049–2060.
- Simone, D. A., Nolano, M., Johnson, T., Wendelschafer-Crabb, G., & Kennedy, W. R. (1998). Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: correlation with sensory function. *J Neurosci*, 18(21), 8947–8959.
- Smart, K. M., Blake, C., Staines, A., & Doody, C. (2011). The Discriminative validity of "nociceptive," "peripheral neuropathic," and "central sensitization" as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain. *Clin J Pain*, 27(8), 655–663.
- Smart, K. M., Blake, C., Staines, A., Thacker, M., & Doody, C. (2012a). Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 1 of 3: symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back (+/- leg) pain. *Man Ther*, 17(4), 336–344.
- Smart, K. M., Blake, C., Staines, A., Thacker, M., & Doody, C. (2012b). Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 2 of 3: symptoms and signs of peripheral neuropathic pain in patients with low back (+/- leg) pain. *Man Ther*, 17(4), 345–351.
- Smart, K. M., Blake, C., Staines, A., Thacker, M., & Doody, C. (2012c). Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 3 of 3: symptoms and signs of nociceptive pain in patients with low back (+/- leg) pain. *Man Ther*, 17(4), 352–357.
- Smart, Keith M., O'Connell, Neil E., & Doody, Catherine. (2008). Towards a mechanisms-based classification of pain in musculoskeletal physiotherapy? *Phys Ther Rev*, 13(1), 1–10.

- Staud, R. (2011). Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep*, 13(6), 513–520.
- Staud, R., Craggs, J. G., Robinson, M. E., Perlstein, W. M., & Price, D. D. (2007). Brain activity related to temporal summation of C-fiber evoked pain. *Pain*, 129(1–2), 130–142.
- Straube, T., Pohlack, S., Mentzel, H. J., & Miltner, W. H. (2008). Differential amygdala activation to negative and positive emotional pictures during an indirect task. *Behav Brain Res*, 191(2), 285–288.
- Stroud, M. W., Thorn, B.E., Jensen, M.P. , & Boothby, J. L. (2000). The relation between pain beliefs, negative thoughts, and psychosocial functioning in chronic pain patients. *Pain*, 84(2–3), 6.
- Subramanian, H. H., Balnave, R. J., & Holstege, G. (2008). The midbrain periaqueductal gray control of respiration. *J Neurosci*, 28(47), 12274–12283.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988). *Coplanar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart: Thieme.
- Thomas, E., Silman, A. J., Croft, P. R., Papageorgiou, A. C., Jayson, M. I., & Macfarlane, G. J. (1999). Predicting who develops chronic low back pain in primary care: a prospective study. *BMJ*, 318(7199), 1662–1667.
- Tota-Faucette, M. E., Gil, K. M., Williams, D. A., Keefe, F. J., & Goli, V. (1993). Predictors of response to pain management treatment. The role of family environment and changes in cognitive processes. *Clin J Pain*, 9(2), 115–123.
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature and its modulation for pain perception. *Neuron*, 55(3), 377–391.
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2–3), 105–111.
- Treede, R. D., Lorenz, J., & Baumgartner, U. (2003). Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin*, 33(6), 303–314.
- Treede, R. D., Meyer, R. A., & Campbell, J. N. (1998). Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: heat-response properties. *J Neurophysiol*, 80(3), 1082–1093.
- Truini, A., Galeotti, F., Haanpää, M., Zucchi, R., Albanesi, A., Biasiotta, A., et al. (2008). Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain*, 140(3), 405–410.

- Truini, A., M., Haanpää, Zucchi, R., Galeotti, F., Iannetti, G. D., Romaniello, A., et al. (2003). Laser-evoked potentials in post-herpetic neuralgia. *Clin Neurophysiol*, 114(4), 702–709.
- Tunks, E. R., Crook, J., & Weir, R. (2008). Epidemiology of chronic pain with psychological comorbidity: prevalence, risk, course, and prognosis. *Can J Psychiatry*, 53(4), 224–234.
- Turk, D. C., & Okifuji, A. (2002). Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *J Consult Clin Psychol*, 70(3), 678–690.
- Urban, M. O., & Gebhart, G. F. (1999). Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(14), 7687–7692.
- Vallbo, A. B., Hagbarth, K. E., Torebjork, H. E., & Wallin, B. G. (1979). Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. [Review]. *Physiol Rev*, 59(4), 919–957.
- van Tulder, M. W., Koes, B. W., & Bouter, L. M. (1995). A cost-of-illness study of back pain in The Netherlands. *Pain*, 62(2), 233–240.
- Viola, F. C., Thorne, J., Edmonds, B., Schneider, T., Eichele, T., & Debener, S. (2009). Semi-automatic identification of independent components representing EEG artifact. *Clin Neurophysiol*, 120(5), 868–877.
- Wand, B. M., & O'Connell, N. E. (2008). Chronic non-specific low back pain - subgroups or a single mechanism? *BMC Musculoskelet Disord*, 9, 11.
- Wand, B. M., Parkitny, L., O'Connell, N. E., Luomajoki, H., McAuley, J. H., Thacker, M., et al. (2011). Cortical changes in chronic low back pain: current state of the art and implications for clinical practice. *Man Ther*, 16(1), 15–20.
- Watson, C. P., Deck, J. H., Morshead, C., Van der Kooy, D., & Evans, R. J. (1991). Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain*, 44(2), 105–117.
- Weaver, B. A. (2009). Herpes zoster overview: natural history and incidence. *J Am Osteopath Assoc*, 109(6 Suppl 2), S2–6.
- Weiss, T., Hesse, W., Ungureanu, M., Hecht, H., Leistritz, L., Witte, H., et al. (2008). How do brain areas communicate during the processing of noxious stimuli? An analysis of laser-evoked event-related potentials using the Granger Causality Index. *J Neurophysiol*, 99(5), 2220–2231.

- Weiss, T., Kumpf, K., Ehrhardt, J., Gutberlet, I., & Miltner, W. H. (1997). A bioadaptive approach for experimental pain research in humans using laser-evoked brain potentials. *Neurosci Lett*, 227(2), 95–98.
- Weiss, T., & Miltner, W. H. R. (2006a). Double stimulation of tiny skin areas changes reaction times to A- and C-fiber activations considerably. *Journal of Psychophysiology*, 20(2), 127–127.
- Weiss, T., & Miltner, W. H. R. (2006b). Selektive C-Faser-Stimulation durch Stimulation winziger Hautareale. *Der Schmerz*, 20(3), 238–244.
- Weiss, T., Straube, T., Boettcher, J., Hecht, H., Spohn, D., & Miltner, W. H. (2008). Brain activation upon selective stimulation of cutaneous C- and Delta-fibers. *Neuroimage*, 41(4), 1372–1381.
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2–15.
- Woolf, C. J., Bennett, G. J., Doherty, M., Dubner, R., Kidd, B., Koltzenburg, M., et al. (1998). Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain*, 77(3), 227–229.
- Wu, Q., Garcia-Larrea, L., Mertens, P., Beschet, A., Sindou, M., & Mauguiere, F. (1999). Hyperalgesia with reduced laser evoked potentials in neuropathic pain. *Pain*, 80(1–2), 209–214.
- Wutzler, P., & Meister, W. (1997). Herpes Zoster - Symptomatologie, demographische Daten und prognostische Faktoren. *Dtsch Ärzteblatt*, 94, 1129–1133.
- Yarnitsky, D., & Ochoa, J. L. (1990). Release of cold-induced burning pain by block of cold-specific afferent input. *Brain*, 113 ( Pt 4), 893–902.
- Yarnitsky, D., Simone, D. A., Dotson, R. M., Cline, M. A., & Ochoa, J. L. (1992). Single C nociceptor responses and psychophysical parameters of evoked pain: effect of rate of rise of heat stimuli in humans. *J Physiol*, 450, 581–592.
- Yarnitzky, D, & Ochoa, J (1991). Differential effect of compression-ischaemia block on warm sensation and heat-induced pain. *Brain*, 114(2), 907–913.
- Yu, G. D., Guo, S. Y., Zhang, H. Q., & Yin, Q. Z. (1988). Effect of dorsal raphe nucleus stimulation on nociceptive response of dorsal horn neurons and efferent pathway analysis in rats. *Sheng Li Xue Bao*, 40(3), 231–239.
- Yucel, A., Andersen, O. K., Nielsen, J., & Arendt-Nielsen, L. (2002). Heat hyper-algesia in humans: assessed by different stimulus temperature profiles. *Eur J Pain*, 6(5), 357–364.

## GESAMTLITERATURVERZEICHNIS

- Zambreanu, L., Wise, R. G., Brooks, J. C., Iannetti, G. D., & Tracey, I. (2005). A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain*, 114(3), 397–407.

## EIGENANTEILSERKLÄRUNG

---

Erklärung über den Eigenanteil sowie über den Anteil weiterer Autoren an den wissenschaftlichen Schriften gemäß §7 Abs. 3 der geltenden Promotionsordnung (Stand 2014).

Persönliche Angaben des Antragstellers:

Vorname, Name: Marcel Franz

Institut: Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Institut für Psychologie  
LS für Biologische und Klinische Psychologie

Promotionsfach: Psychologie

Thema der Dissertation: „Untersuchung der thermischen Submodalität bei Personen mit chronischen Schmerzen“

## NUMMERIERTE AUFSTELLUNG DER PUBLIKATIONEN

- Publikation I: Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia
- Autoren: Marcel Franz, Dorothee Spohn, Alexander Ritter, Roman Rolke, Wolfgang H. R. Miltner, Thomas Weiss
- Zeitschrift: PAIN
- Jahr: 2012
- Volume: 153
- Seiten: 8
- 
- Publikation II: Laser heat hyperalgesia is not a feature of non-specific chronic low back pain
- Autoren: Marcel Franz, Alexander Ritter, Christian Puta, Dirk Nötzel, Wolfgang H. R. Miltner, Thomas Weiss
- Zeitschrift: European Journal of Pain
- Jahr: 2014
- Volume: Epub ahead of print: doi: 10.1002/ejp.535
- Seiten: 8
- 
- Publikation III: Human brain stem structures respond differentially to noxious heat
- Autoren: Alexander Ritter, Marcel Franz, Caroline Dietrich, Wolfgang H. R. Miltner, Thomas Weiss
- Zeitschrift: Frontiers in Human Neuroscience
- Jahr: 2013
- Volume: 7
- Seiten: 10

## DARLEGUNG DES ANTEILS ALLER AUTOREN AN PUBLIKATIONEN

Laser heat stimulation of tiny skin areas adds valuable information to quantitative sensory testing in postherpetic neuralgia

Konzeption (T.W., W.H.R.M., D.S.), Literaturrecherche (M.F. (mehrheitlich), D.S., T.W., W.H.R.M., R.R.), Versuchsdesign (T.W., D. S., W.H.R.M.), Datenerhebung (D.S., M.F. (in Teilen)), Datenauswertung (M.F. (mehrheitlich), D.S., T.W., A.R.), Ergebnisdiskussion (M.F. (mehrheitlich), D.S., T.W., A.R., W.H.R.M., R.R.), Erstellen des Manuskriptes (M.F. (mehrheitlich), T.W., D.S., A.R., W.H.R.M., R.R.)

Laser heat hyperalgesia is not a feature of non-specific chronic low back pain

Konzeption (T.W., C.P.), Literaturrecherche (M.F. (mehrheitlich), A.R., T.W.), Versuchsdesign (T.W., C.P., M.F., A.R., W.H.R.M.), Datenerhebung (M.F., D.N., A.R.), Datenauswertung (M.F. (mehrheitlich), A.R.), Ergebnisdiskussion (M.F. (mehrheitlich), A.R., C.P., D.N., W.H.R.M., T.W.), Erstellen des Manuskriptes (M.F. (mehrheitlich), A.R., C.P., D.N., W.H.R.M., T.W.)

Human brain stem structures respond differentially to noxious heat

Konzeption (A.R., T.W., C.D.), Literaturrecherche (A.R., T.W., M.F. (in Teilen), C.D.), Versuchsdesign (A.R., T.W., M.F. (in Teilen)), Datenerhebung (A.R., M.F. (in Teilen)), Datenauswertung (A.R., C.D., M.F. (in Teilen)), Ergebnisdiskussion (T.W., A.R., C.D., M.F. (in Teilen), W.H.R.M.), Erstellen des Manuskriptes (A.R., T.W., M.F. (in Teilen), C.D., W.H.R.M.)

## BESTÄTIGUNG DES ANTEILS DER MITAUTOREN

Ich bestätige die Richtigkeit der Angaben von Herrn Franz unter dem Abschnitt *Darlegung des Anteils aller Autoren an Publikationen* insgesamt:

Jena, 17.08.2015

Weiß, Thomas



## EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

---

Ich versichere an Eides statt, dass mir die geltende Promotionsordnung (Stand 2014) bekannt ist. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertationsschrift selbst angefertigt habe, dass ich keine Textabschnitte eines Dritten oder eigener Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen habe und dass ich alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben habe. Alle Personen, die bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes beteiligt waren, sind namentlich in der Dissertation unter dem Abschnitt *Darlegung des Anteils aller Autoren an den Publikationen* aufgeführt. Die Hilfe eines Promotionsberaters wurde nicht in Anspruch genommen. Dritte erhielten weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Dissertation wurde nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder eine andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht. Es wurde keine gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule bzw. anderen Fakultät als Dissertation eingereicht.

Jena, 17.08.2015

## LEBENS LAUF

---

Vorname Name	Marcel Franz
Geboren am	08. Oktober 1982
Geboren in	Zeulenroda
Familienstand	ledig
Juli 2010 – Mai 2014	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie der Universität Jena, Drittmittelprojekt „Chronic back pain“ gefördert durch das BMBF
April 2009 – Juni 2010	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie der Universität Jena, Bernstein Gruppe für Computational Neuroscience: „Modellbasierte, räumlich-zeitliche Systemanalyse der Neuromatrix des Schmerzes“ gefördert durch das BMBF
Oktober 2002 – März 2009	Studium der Psychologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena mit dem Abschluss Diplom-Psychologe
Juni 2001	Abitur, Friedrich-Schiller-Gymnasium Zeulenroda

Jena, 17.08.2015